DAS CHININ.

NACH DEN NEUERN PHARMAKOLOGISCHEN ARBEITEN

DARGESTELLT

VON

C. BINZ

DR. DER MEDICIN UND ORD. PROFESSOR ZU BONN.

BERLIN, 1875.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

UNTER DEN LINDEN NO. 68.

Druck von Carl Georgi in Bonn.

INHALT.

Literatur.

1) **Wenz,** die therapeutische Anwendung der China und ihrer Alkaloide. Tübingen 1867. 188 Seiten. — 2) **Bernatzik,** Zur Pharmakologie der China-Alkaloide. Wiener med. Wochenschr. 1867. No. 101—104. — 3) **Griesinger,** Infectionskrankheiten. 1864. S. 67. — 4) **Posner,** Arzneimittellehre. Berlin 1866. S. 167. — 5) Bonner Dissertationen. **Herbst,** Beiträge zur Kenntniss der antiseptischen Eigenschaften des Chinin. 1867. —**Scharrenbroich,** Das Chinin als Antiphlogisticum. 1867. — **Schwengers,** Der Nachweis des Chinin im Harn. 1868. — **Jansen,** Beiträge zur Kenntniss und Heilung des Keuchhustens. 1868. — **Fickert,** Experimentelles über den Einfluss des Chinin bei Jauchevergiftung. 1868. — **Conzen,** Experimentelle Untersuchungen über einige Ersatzmittel des Chinin. 1868. — **Gützloe,** Ueber den Einfluss chemischer Agentien auf die Brown'sche Molecular-Bewegung. 1870. — **Schulte,** Der Einfluss des Chinin auf einen Oxydationsprozess im Blut. 1870. — **Ransoné,** Ueber einige Beziehungen des Chinin zum Blut. 1871. — **M. Müller,** Ueber Hämoglobin und Chinin. 1872. — **Siegen,** Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Eucalyptus globulus. 1873. — Ferner: 6) **Scharrenbroich,** Das Chinin als Antiphlogisticum. (Gegen die Deutung von Zahn in dessen Schrift 1872, S. 52). Berliner klin. Wochenschr. 1872. No. 16. — 7) **G. Strassburg,** Ueber die Kohlensäure-Ausscheidung

nach Aufnahme von Chinin. Klebs' Archiv. Bd. 2. S. 334. — 7a) **H. Heubach,** Einwirkungen des Chinins auf das Nervensystem. Centralblatt f. d. med. W. 1874. No. 43. — **Binz,** 8) Ueber das Verhalten der Infusorien von Pflanzenjauche zu chemischen Agentien. Sitzungsbericht*) der Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, 4. April 1867, und Centralblatt f. d. medic. Wissenschaften. 1867. S. 305. — 9) Ueber die Einwirkung des Chinin auf Protoplasma-Bewegungen. M. Schultze's Archiv Bd. 3. S. 383. — 10) Ueber das Hemmen der Eiterbildung durch Chinin. Ber. d. Niederrhein. Ges. v. 13. Nov. 1867. — 11) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868. — 12) Fortsetzung davon. Bericht d. Niederrhein. Ges. vom 17. Jan. 1868. — 13) Das Chinin in den Krankheiten des kindlichen Alters. Jahrb. d. Kinderheilk. 1868. S. 233. — 14) Geschichtliches zur Kenntniss der antiseptischen Mittel. Berliner klin. W. 1868. No. 13. 15) Ueber Schimmelbildung in Chininlösungen. Ber. d. Niederrhein. Ges. v. 2. Juli 1868. — 16) Chinin als Hemmniss eines Oxydationsvorganges. Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1868. S. 481. — 17) Ueber die entzündungswidrige Wirkung des Chinin. Deutsche Klinik. 1868. S. 394. — 18) Ueber Heufieber und dessen Behandlung. Ber. d. Niederrhein. Ges. v. 3. Febr. 1869. — 19) Pharmakologische Studien über Chinin. Virchow's Archiv Bd. 46. S. 67 u. 128. — 20) Die Verminderung der farblosen Blutkörperchen durch Chinin. Deutsche Klinik. 1869. S. 153. — 21) Das Chinin als Antiphlogisticum. Virchow's Arch. Bd. 47 S. 159 (Referat über die Arbeit von Martin). — 22) Ueber die Alkaloide und Säuren

---

*) Diese Sitzungsberichte finden sich alle in der Berliner klin. Wochenschrift abgedruckt.

der Chinarinde. Ber. d. Niederrh. Ges. v. 8. Juli 1869. — 23) Neue Versuche über Antipyrese. Daselbst v. 11. Nov. 1869. — 24) An die ordinirenden Aerzte der Militär-Lazarethe. Juli 1870. Berlin. klin. W. S. 439. — 25) Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchow's Arch. Bd. 51. S. 6 u. 153. — 26) Weitere Studien über Chinin. Berliner klin. W. 1871. No. 47 u. 48. — 27) Ueber einige Beziehungen des Chinin zum Hämoglobin. Ber. über die Rostocker Naturf.-Vers. 1871. S. 142. — 28) Beobachtete Nachtheile grosser Gaben Chinin. Deutsche Klinik. 1871. No. 46. — 29) Ueber die Bedeutung der Ozonreactionen. Berliner klin. W. 1872. No. 30. — 30) Die Behandlung des Abdominaltyphus mit Chinin. Ber. d. Niederrhein. Ges. v. 6. Nov. 1871. — 31) Quinine and the colourless bloodcorpuscles. Im Londoner Practitioner 1872 Juni. — 32) Ueber Chinin und Blut. Klebs' Arch. Bd. 1, S. 17. — 33) Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Virchow's Arch. Bd. 59. S. 293. — 34) **Martin,** Das Chinin als Antiphlogisticum. Dissert. Giessen 1868. Mit color. Tafel. (ref. im Centralbl. f. d. med. W. 1868. S. 687). 35) **Thau,** Die Ausscheidung des Chinins beim Gesunden und Fiebernden. Dissert. Kiel 1868. — 36) **Woronoff,** Ueber die physiologische Wirkung des Chinin. Russische Dissert. Petersburg 1868. — 37) **Cháperon,** Beitrag zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen des Chinin. Pflügers Arch. 1869. S. 293. — 38) **v. Vivenot,**. Die prophylaktische Anwendung des Chinin gegen Malaria-Intoxication. Wiener med. Jahrb. 1869. 4. u. 5. Heft. — 39) **Adam,** Ueber den therapeutischen Werth des Chinoidinum sulfuricum. Dissert. Greifswald 1869. 40) **Seegall,** Die Wirkungen des Chinins. Dissert. Berlin. 1869. — 41) **Baxa,** Ueber Pigment und über die therapeutisch-

prophylaktische Bedeutung des Chinin bei Malaria-Krankheiten. Wiener med. Presse. 1869. No. 49. — 42) **Kraëwitsch,** Der Einfluss des Chinin auf die Gährung. Russische Dissert. Petersburg 1869. — 43) **Bonwetsch,** Ueber den Einfluss verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffs im Blut. Dissert. Dorpat. 1869. — 44) **Lewizky,** Der Einfluss des Chinins auf Temperatur und Circulation. Virchow's Arch. Bd. 47. S. 352. — 45) **Kerner,** Beiträge zur Kenntniss der Chinin-Resorption. Pflüger's Arch. Bd. 2. S. 200 und Bd. 3. S. 93. — Die weissen Blutzellen und ihre Veränderungen durch Chinin. Bd. 5. S. 27. — Ueber den Einfluss des krystallinischen und des amorphen Chinins auf den Eiterbildungsprozess. Bd. 7. S. 122. — 46) **Manasseïn,** Zur Lehre vom putriden Fieber. Centralbl. 1869. S. 706. — Ueber die Beziehung der Bacterien u. s. w. In Wiesner's mikroskopischen Untersuchungen. Stuttgart 1871. — Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen. Berlin 1872. — 47) **Buchheim** und **Eisenmenger,** Der Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungs-Curve des Froschmuskels. In Eckhardt's Beiträgen. Giessen. V. 133. — 48) **Johannson,** Beiträge zur Kenntniss der Chinin-Resorption. Dissert. Dorpat. 1870. — 49) **Block,** Ueber den Einfluss des Chinin auf Temperatur und Herzaction. Dissert. Göttingen 1870. — 50) **Tomaschewsky,** Ueber die Wirkung des Chinins auf die alkalische Harngährung. Russische Dissert. Petersburg 1870. — 51) **Breidenbach,** Die Anwendung des Chinin bei Tussis convulsiva. Centralbl. f. d. med. W. 1870. S. 531. — 52) **Steffen,** Dasselbe. Jahrb. f. Kinderheilkde. 1871. S. 227. — 53) **Bader,** Treatment of granular ophthalmia by the local use of bisulphas quiniae. Lancet 1871. II. 604. — 54) **v. Boeck,** Untersuchungen über die Zer-

setzungen des Eiweisses im Thierkörper. München 1871. — 55) **Bickel**, Die Einwirkung des Chinoidins auf die Milz. Dissert. Greifswald 1871. — 56) **Lissauer**, Zur antipyretischen Behandlung des Abdominaltyphus. Virchow's Arch. Bd. 53. S. 266. — 57) **Jansen**, Untersuchungen über den Einfluss des Chinins auf Körperwärme und Stoffumsatz. Dissert. Dorpat. 1872. — 58) **L. Colin**, Etude sur les sels de quinine. Bull. de thérapeutique (1872) Bd. 83. S. 1—24 und 49—68. — 59) **Hagenbach**, Die Anwendung des Chinin in den fieberhaften Krankheiten des kindlichen Alters. Jahrb. f. Kinderhlkde. 1872. S. 181. — 60) **Toropoff**, Das Chinin und dessen Gebrauch in den Sumpffiebern. Deutsche Klinik 1872. No. 5 u. s. w. — 61) **Bartharez**, Du traitement des hémorrhagies de matrice par le sulfate de quinine. Paris 1872. — 62) **v. Schroff jun.** Antagonistische Versuche. Wiener med. Jahrb. 1872. 4. Heft. — 63) **Mosler**, Die Pathologie und Therapie der Leukämie. Berlin 1872. — Ueber die Wirkung von Eucalyptus globulus auf die Milz. Ziemssen's Archiv Bd. 10. S. 159. — 64) **Rossbach**, Die rhythmischen Bewegungs-Erscheinungen der einfachsten Organismen. Verh. d. Würzburger phys.-med. Ges. Bd. 2. 1872. — Pharmakologische Untersuchungen. Würzburg 1873—74. — 65) **Jürgensen**, Die Körperwärme des gesunden Menschen. Leipzig 1873. — 66) **Engel**, Ueber die Obermeier'schen Recurrensspirillen. Berliner kl. W. 1873. No. 35. — 67) **Zeroni**, Aerztliche Mittheilungen aus Baden. Karlsruhe 1873. No. 15—22. — 68) **Immermann**, Jahresbericht der medic. Abtheilung des Spitals in Basel. 1873. — 69) **Kuhn**, Iets over de physiologische weerking der chinine. Maandblad d. sectie v. Natuurw. Amsterdam 1873. No. 8. — 70) **Dawson**, Quinine in diseases of childhood. American Journal

of obstetrics etc. V. 1873 (ref. Lond. med. Record 1873. p. 234). — 71) **Letzerich,** Ueber Lungenmykose u. s. w. Virchow's Arch. Bd. 57. S. 518. — 72) **Rindfleisch,** Chinin bei Pertussis. Ber. d. Niederrhein. Ges. v. 20. Jan. 1873. — 73) **Henke,** Ueber Chinininhalationen im Keuchhusten. Ziemssen's Arch. Bd. 12. S. 630. — 74) **Rapmund,** Das Chinin bei fieberhaften Krankheiten und Keuchhusten. Deutsche Klinik 1874. S. 51. — 75) **Paschutin,** Versuche über die buttersaure Gährung. Pflüger's Arch. Bd. 8. S. 377. — 76) **Baxter,** The action of the cinchona alkaloids and some of their congeners on bacteria and colourless bloodcorpuscles. London Practitioner. 1873. p. 324. — 77) **Bochefontaine,** Recherches expérim. relat. à la contractilité de la rate. Paris 1873. pp. 110. — 78) **Meihuizen,** Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Pflüger's Archiv 1873. S. 216. — 79) **Mees,** Ueber die Wirkung von Eucalyptus globulus. Arch. f. klin. Medic. Bd. 13 (1874) S. 638. — 80) **Schläger,** Dasselbe. Dissert. Göttingen 1874. — 81) **Oeffner,** Das Chinin bei der Behandlung des Typhus (Unter Mitwirkung von Lindwurm) München 1874. Mit 2 Curventafeln. — 82) **Ladendorf,** Chinin und Variola. Dissert. Rostock. 1874. (Mit 11 Tafeln.)

Was die medicinische Literatur der letzten sieben Jahre Experimentelles über die Beziehungen des Chinin zum Thierorganismus brachte, hat in der wissenschaftlich ärztlichen Welt meistens guten Eingang gefunden. Für Arbeiten, deren anfänglicher Zweck lediglich die theoretische Erkenntniss war, reichte das über die gehegten Erwartungen hinaus. Aber auch Missverständnisse und Entstellungen fehlten nicht. Ihnen

gegenüber gilt es, das Zerstreute einmal zu sammeln und das Wesentliche so darzulegen, wie es sich als das Resultat übereinstimmender Untersuchungen ergeben hat*).

Es ist hier anzuknüpfen an den Standpunkt unsres frühern Wissens über das Chinin, so wie er in der Mitte des letzten Jahrzehnts sich gestaltet hatte. Die im Buchhandel erschienene Dissertation von R. Wenz, geschrieben unter Niemeyer's Präsidium, gibt darüber genauen Aufschluss (1). Der experimentelle Beitrag von Bernatzik charakterisirt die Richtung der damaligen Ziele auf diesem Boden (2). Von den Klinikern brauche ich nur Griesinger zu citiren (3), und zur Auffassung der Pharmakologie jener Zeit kann die Darstellung des gut compilirenden Posner als Beispiel dienen (4). Im therapeutischen Urtheil war das Chinin, wenn es Malariafieber abschnitt, die Blutwärme mässigte, den Puls beruhigte, den Zerfall der Gewebe aufhielt, dem Einen ein tonisirendes oder erregendes, dem Andern ein erschlaffendes Pharmakon, dem Dritten keines von beiden, sondern eine Grösse, zu deren ganz dunkeler Wirkungsart weder ein Experiment, noch eine Theorie hinleitete, welche ungezwungen und ausreichend die gesuchte Deutung hätten bieten können. In diesem Sinne sagt Griesinger (a. a. O. S. 67):

„Die vielfachen Versuche, zu einer Theorie der Wirkung des Chinin zu gelangen, haben bis jetzt keine Resultate gegeben . . . alle die bisher vorgebrachten**) vereinzelten Thatsachen fördern uns nicht. Während

---

*) Die einzelnen eingeklammerten Ziffern im Text beziehen sich allemal auf das Literaturverzeichniss.

**) Ich übergehe hier den Text der langen Aufzählung und der partiellen Kritik, welche der Autor an dieser Stelle übt. B.

die erfahrungsmässige Wirkung des Chinin auf Neurosen verschiedener Entstehung an eine vornehmliche Wirkung auf die Nervenapparate denken lässt, zeigt sein günstiger Einfluss bei noch nicht zu alten, aber schon fieberlosen Milztumoren und den damit verbundenen mässigen Graden der Kachexie, wie auch bei den anhaltenden Fiebern, dass ihm auch ein sehr erheblicher Einfluss auf die gestörten vegetativen Vorgänge und Blutveränderungen selbst zukommt. Milzanschwellung, aussetzende oder anhaltende Fieberanfälle, andere nervöse Störungen, Affection der Gastro-Intestinalschleimhaut, Nierenaffection, alle diese Vorgänge, insofern sie durch die Fieberursache bedingt sind, scheinen durch das Chinin nicht eines nach dem andern und in Folge des andern, sondern wie aus einem gemeinschaftlichen Mittelpunkt heraus modificirt und gehoben zu werden."

I.

Mikroskopische Versuche über Antisepsis und Antiphlogose. — Beziehungen des Chinin zu mancherlei Zellensubstanz.

Eine Anzahl der neuern Arbeiten über den Modus der Chininwirkungen im lebenden Organismus entwickelte sich aus einem mikrochemischen Experiment. Ich hatte beobachtet, dass die Substanz, wovon Vibrionen, Bakterien und ähnliche Gebilde construirt sind, unter dem Einfluss relativ sehr kleiner und ganz neutral reagirender Chininlösungen unerwartet rasch zu formlosen Partikeln zerfällt (8). Es ergab sich hierdurch nothwendig, der Schluss auf specifisch fäulnisswidrige Eigenschaften des Alkaloids. Der einfache Versuch bestätigte ihn. Wie das Protoplasma, was die Fäulnissgährung anregt, so musste ferner auch das von andern Gährungserregern mit Wahrscheinlichkeit reagiren. Als allgemeines Resultat stellte sich heraus, dass Chinin in Form von neutralem oder schwach alkalischem Salz 1) ein kräftiges Antizymoticum ist, was in dieser Eigenschaft sogar die arsenige Säure übertrifft, und dass 2) diese Eigenschaft begründet liegt in seiner lähmenden oder ertödtenden Einwirkung auf geformte Fermente.

Alles in der Welt soll bekanntlich schon einmal dagewesen sein. So erging es auch der antiseptischen Kraft der Chinarinde, die man zu unserer Zeit nebenher in den Tanningehalt des angeblich ganz directen Nervinum's gelegt hatte. Von den Beobachtungen

Pringle's (1750) aber hat Niemand etwas gewusst oder doch Niemand etwas gehalten, bis ich dieselben der zuletzt durch Briquet*) geschehenen Verurtheilung**) und der Vergessenheit entzog. Ich selbst wurde erst nach beendeter Arbeit durch die wenigen ihnen gewidmeten Worte des französischen Autors darauf hingewiesen. Ebenso war es bestellt mit den Beobachtungen W. Alexander's (Edinburg 1768), welche durch Manasseïn wieder zu Ehren kamen (46). „*Pringle's results lay forgotten for upwards of a century. It was not till the researches of Prof. Binz, that etc.*" schreibt, meine Resultate von Neuem bestätigend, ein Landsmann des ersten experimentellen Forschers der Chinarinde (76). Die vereinzelten Versuche von Gieseler in Deutschland, Polli und Pavesi in Italien waren von Andern ebenso unbemerkt geblieben, wie von mir, und hatten bei uns in der alten Auffassung des Chinin als eines unmittelbaren Nervinum's auch nicht das Mindeste geändert.

Die Schutzkraft des Chinin bei Umsetzungsvor-

---

*) Dieser Autor, obschon von uns stets mit Höflichkeit und Anerkennung behandelt, hat sich in chauvinistisch polternder Weise über die neueren deutschen Chininarbeiten ausgelassen, die er eingestandenermassen nur aus L. Colin's (58) Referaten kennt. Man vgl. darüber Kerner in Pflüger's Archiv Bd. 7. S. 137. — Seinen jetzigen Standpunkt in der Frage bezeichnet folgender Ausspruch im Bull. génér. de Therapeutique Bd. 83, S. 338 (1872): „*Cet alcaloïde est un antipériodique, et voilà tout.*" Und auf S. 341 folgt dann die Erklärung hiervon: „*La quinine arrive, et par ses propriétés légèrement excitantes du début elle met le trouble dans l'action synergique qui prépare l'accès; puis par sa propriété stupéfiante, hyposthénisante, de la fibre nerveuse elle met celle-ci hors d'état de completer les mouvements de réaction: les nerfs périphériques cessant alors d'agir, le frisson et le malaise général ne se produisent pas.*"

**) 1855 in seiner bekannten Monographie S. 40.

gängen ist keine unbegrenzte. Von vorneherein war mir die Einwirkung auf das Emulsin zweifelhaft geworden, und ich constatirte später, dass dieser Zweifel begründet sei. Die Transformation der Stärke in Zucker wird nachweisbar nicht gehindert, ebenso nicht oder doch nur sehr wenig die von Eiweiss in Pepton (26). Nahezu richtig dürfte es sein, zu sagen: das Chinin wirkt verzögernd in sehr kleinen, unterdrückend in grössern Mengen auf die Prozesse, welche von morphotischen Fermenten vollzogen werden. Und auch von dieser Regel gibt es zweifellose Ausnahmen. Nicht alles Protoplasma reagirt empfindlich auf das Alkaloid. Sehr widerstandsfähig gegen dasselbe zeigen sich die Amöben des Salinenwassers und die Euglenen salziger Pfützen. Der gewöhnliche Pinselschimmel gedeiht in Chininlösungen vortrefflich, die eine Spur von Schwefelsäure enthalten (19); und nur starke Lösungen sind im Stande, sein Aufschiessen auf sonst günstigem Keimboden zu verhindern. Was die antiseptische Kraft überhaupt angeht, so hatte ich — vor Plugge bereits*) — folgende aufsteigende Reihe einiger nächstliegenden Körper aufgestellt: Kochsalz, Eisenvitriol, arsenige Säure, Chinin, Carbolsäure, Quecksilbersublimat.

Mit den bisher erwähnten, dem Chinin zugänglichen Protoplasmagebilden zeigen andere Elementar-Organismen, die weissen Blutzellen, grösste Uebereinstimmung im normalen Verhalten. Was ich von dem Einfluss des Giftes bei jenen gesehen hatte, musste sich auch an ihnen demonstriren lassen. Das Experiment verlief wie erwartet. Selbst der starke Wärmereiz auf M. Schultze's heizbarem Objecttisch vermag nicht anzugehen gegen die Lähmung, welche schon

*) S. Pflügers's Archiv Bd. 5. S. 538.

von ganz kleinen Dosen neutral oder schwach basisch reagirenden Chinins bei jenen Zellen bewirkt wird (9). Und auch im lebenden Thier lässt diese Wirkung sich demonstriren. Beim Warmblüter kann man durch hohe Dosen Chinin die Zahl der im Blute kreisenden farblosen Zellen bis auf ein Viertel und noch mehr innerhalb einiger Stunden herabsetzen (11 u. 21). Dass es sich hier um nichts anders als um einen hemmenden Einfluss auf diese Gebilde handelt, geht aus Zweierlei hervor. Erstens aus dem eben erwähnten elementaren Versuch, der in allem Wesentlichen auch von der Opposition übereinstimmend als richtig anerkannt wurde*), und dann aus seiner Weiterentwicklung auf pathologischem Boden. Meinem Schüler Scharrenbroich**) gelang es mittels subcutaner Injectionen von Chinin, die von Waller zuerst beschriebene und von Cohnheim selbständig in die Wissenschaft eingeführte active Emigration der weissen Körperchen, d. h. die Eiterbildung zu hemmen oder ganz zu unterdrücken (5). Verfährt man mit der nöthigen Vorsicht, so kommt der antiphlogistische Einfluss zu Stande, ohne dass die Herzthätigkeit nachtheilige Einbusse erleidet (6 u. 45).

---

*) Die Ausnahme von Stricker kommt darum nicht in Betracht, weil er mir fälschlich ein unrichtiges Verfahren — Application einer sauren Lösung — imputirte und, wie es scheint, auch für sich nachahmte. Vgl. Pflüger's Arch. Bd. 5. 27.

**) L. Colin reclamirt (58) für Dr. Favier, 1848 in Montpellier, die unbedingte Priorität von Titel und klinischem Inhalt dieser Dissertation. Beides gebührt jedoch eher dem Schüler Haller's aus dem Jahre 1738, Dr. Weikert (vgl. bei Briquet, pag. 35); aber auch nicht einmal ihm, sondern dem Engländer Morton, *anno* 1696 (vgl. Virch. Arch. 46. pag. 141). — Jedenfalls also ist jener Titel viel älter als Favier; seine experimentelle Begründung aber datirt von 1867.

So wird von zwei Seiten her der Zählungsversuch gestützt.

Directe Lähmung also der farblosen Blutkörperchen auf dem Objecttisch, Herabsetzung ihrer Ziffer im Warmblüter, Einschränkung ihres Austrittes aus den Gefässen beim Frosch, alles das bildet ein einheitliches Ganze, hervorgehend aus der Giftigkeit des Chinin für jene Zellsubstanz.

Unter Leitung von Prof. Winther in Giessen untersuchte Martin den Einfluss des Alkaloides auf die künstlich erregte Entzündung der Leber bei Fröschen. Die angewandte Methode (21) scheint jede willkürliche Schätzung der einzelnen Präparate auszuschliessen. Auch hier bewährte sich das Antiphlogisticum wie bei der Entzündung des Bauchfells. Die von Martin injicirte Dosis waren 0,0025 einigemal alle 6 St. ungefähr wiederholt. Rechnet man das Gewicht eines mittelkräftigen Frosches zu 50 Grm., so wäre das für einen Menschen von 150 Pfund gegen 3 Grm. jedesmal; ein Vergleich, welcher übrigens nur das Princip der Möglichkeit des therapeutischen Eingreifens darthun soll.

Eine weitere Wirkung auf das Protoplasma liess sich am fertigen Eiter demonstriren. Man bringe etwa 1,0 Grm. ganz frischen Eiters, z. B. vom gewöhnlichen Nasalkatarrh, in ein Reagensglas, füge dazu 10 Theile Wasser, schüttle und versetze mit einigen Tropfen Guajaktinctur. Einem gleichwerthigen Präparat füge man ausserdem noch 10 Tropfen der einprocentigen Lösung eines schwach alkalischen Chininsalzes vorher hinzu und lasse beide einige Augenblicke stehen. Der Zusatz des Guajakharzes ruft im Chininpräparat eine nur schmutzig grüne Sauerstoffreaction hervor, die wenn selbst im Anfang der normalen Reaction ähnlich oder gleich doch bald abblasst und verschwindet. Ein-

gehend habe ich den ganzen Vorgang an dem Protoplasma weicher Pflanzentheile studirt und beschrieben (19). Dasselbe sonst ganz übereinstimmend mit dem des Thierkörpers hat den grossen Vortheil der Abwesenheit des gewöhnlichen Eiweisses, welch' letzteres wegen der raschen Beschlagnahme des nascirenden Sauerstoffs*) die Reaction sehr stört. Im Anschluss an meine Arbeiten zeigte dann Rossbach, dass der betreffende Einfluss des Chinin auf dem Zustandekommen einer Verbindung zwischen Alkaloid und Protoplasma beruht, die viel schwerer oxydirbar ist, als dieses allein (64). Auf dem

---

*) Gegen die Verwendung des Guajakharzes als Reagens war gesagt worden, dasselbe zeige nicht nur ozonisirten Sauerstoff, sondern eine ganze Menge anderer Dinge, z. B. auch freies Chlor, an. Ich glaube diesen Einwand durch die Abhandlung 29 widerlegt zu haben. Die betreffende Bläuung indicirt uns mit grosser Empfindlichkeit den activen Sauerstoff, aus welcher Quelle immer er herrühre. Er ist identisch mit dem nascirenden Sauerstoff, und muss nach den Untersuchungen von Clausius u. A. aufgefasst werden als vereinzeltes Atom.

Luftsauerstoff ist O_2; hier sind die zwei Affinitäten jeden Atoms durch die des andern gesättigt. Activer Sauerstoff ist O_1; hier sind sie noch disponibel. Entsteht Ozon (O_3), so tritt Verdichtung ein. Dieses verdichtete Gas auf reducirende Körper einwirkend, gibt immer nur das eine Atom her.

Nicht anders steht es, wenn H_2O_2 (Wasserstoffsuperoxyd), PbO_2 (Bleisuperoxyd) u. s. w. das Guajakharz bläuen. Indirect geschieht das Nämliche beim Chlor. Auch hier werden vom O des gechlorten Körpers Einzelatome frei.

Den engen Begriff des Ozon habe ich in meinen Arbeiten, wo es sich um die Harzreaction handelte, ziemlich früh abgelehnt. Dagegen halte ich fest an der Auffassung, dass in den Geweben des Warmblüters der Sauerstoff activ werde im angegebenen Sinne. Jene Reaction ist darum für Schlüsse aus meinen Elementar-Untersuchungen gut verwerthbar.

Herabsetzen der Oxydationsfähigkeit beruht nach Rossbach auch das Absinken der Bewegungsenergie bei Infusorien, wahrscheinlich ferner Alles, was ich von dem Chinin als einem die Fäulniss, manche Gährungen und die Eiterbildung einschränkenden Agens beschrieben habe.

Speziell für die Emigration der weissen Blutzellen gilt Folgendes:

Erweiterung d. h. Erschlaffung der Venen und Capillaren durch den Entzündungsreiz*), locale Verlangsamung des Blutstromes, massenhaftes Ansammeln von farblosen Zellen in der träge fliessenden Gefässpartie, amöboide Streckungen der Zellen in Folge der andauernden Berührung mit dem Sauerstoffhämoglobin, — das sind die nothwendig zusammen wirkenden Ursachen der Emigration (33). Durch Chinin vermindert sich die letzte von ihnen, der Reiz des Sauerstoffs. Die farblosen Körperchen werden weniger befähigt, auf ihn zu reagiren, und damit verliert ein wesentliches Glied der ganzen Reihe an Energie.

All diese Dinge fanden in ihren Hauptpunkten mehrfach experimentelle Bestätigung durch andere Forscher. Was die kleine Zahl der selbst arbeitenden Gegner angeht, so liessen sich die Fehler in ihren Versuchen oder in ihren Schlüssen jedesmal darthun. Das obige Literaturverzeichniss führt auch diejenigen Publicationen auf, welche diesem Zwecke dienten. Man findet selbstverständlich in ihnen die genaue Quellenangabe der gegnerischen Einwände.

---

*) Am Froschmesenterium scheint mir hierfür der Sauerstoff der Luft als ausreichender Grund gelten zu dürfen. Möglichste Abhaltung der Luft bei Laparotomien, Bruchschnitten u. s. w. ist ein alter chirurgischer Grundsatz behufs Fernhaltung eitriger Peritonitis.

II.

Experimentelles von früher. — Malariaheilung. — Nervensystem. — Blutdruck. — Milz.

Die neu erworbenen Thatsachen gaben der Frage nach der Wirkungsweise des Chinin eine ganz andere Richtung. Was man vorher experimentell von ihm festgestellt hatte und als wichtig für das Erklären seiner charakteristischen Wirkungen ansah, lässt sich in Folgendes zusammenfassen:

Kleine Gaben beim gesunden Menschen erzeugen oft Appetit, werden rasch aufgesaugt und lassen das Alkaloid im Harn erkennen. Der Puls hebt sich etwas an Zahl und Qualität. Im kranken Zustand ist ein solcher Einfluss unmittelbar nicht ausgesprochen. — Grosse Gaben belästigen den Magen, besonders wenn schwerlösliches Sulfat in Pulverform gegeben wird. Es entsteht Taubheit, die mehrere Tage lang dauern kann, und der bekannte Chininrausch. Der Puls wird klein und an Zahl vermindert. Es kann Blasenreiz auftreten. Deutlich nimmt die Production der Harnsäure ab*). Bei vielen Fieberzuständen, hervorragend bei Intermittens und Abdominaltyphus, tritt Ausbleiben des Anfalls bez. Erniedrigung der Temperatur ein; auch in letzterm Fall Besserung des Allgemeinbefindens, d. h. Hebung der Kräfte und Abnahme der nervösen Erregung oder Depression.

Am gesunden Thier hebt sich nach kleinen Gaben die Körperwärme angeblich ein wenig, nach grossen sinken Puls und Blutdruck. Die Milz wird kleiner und resistent. Steigt man mit der Dosirung,

*) Buchheim erhielt in einer längern Versuchsreihe an Katzen Verminderung der Gallensecretion, denkt aber dabei an die Möglichkeit, dass die erhaltenen niedrigern Zahlen noch innerhalb der Fehlergrenze liegen (Beiträge zur Arzneimittellehre. 1849. S. 120). — Seine Gährungsversuche beziehen sich auf die Wirkung der Bitterstoffe im Magen.

so entsteht allgemeine Paralyse. Das ganz frisch untersuchte Herz ist nach tödtlicher Vergiftung reactionslos, selbst bei den stärksten Reizen. Auf den Sympathicus und den Vagus ist das Chinin ohne erkennbaren Einfluss; die Durchschneidung derselben ändert an den sonstigen Wirkungen nichts Wesentliches. Herzlähmende Gaben verflachen die Respiration und vermindern die Reflexerregbarkeit*).

Die zahlreichen hypothetischen Erörterungen, welche auf directe Beziehungen des Chinin zu irgend einem Theil des Nervensystems hinausliefen, meist in naturphilosophischem Stil ausgebaut waren und des controlirenden Experimentes ganz und gar entbehrten, darf ich wohl übergehen.

Am frappantesten tritt uns das Chinin in der Heilung der Malariaerkrankungen entgegen. Worauf beruht hier die meist so sichere Wirkung?

Ist es bis heute unmöglich, eine ebenso sichere Antwort zu geben, so trägt die Pharmakologie daran nicht die Schuld. Ueber das Gift, das die Intermittenten erzeugt, wissen wir einstweilen nur, dass es aus der intensiven Verwesung von Pflanzenresten auf und unter der Bodenoberfläche hervorgeht; und betreff des periodischen Zustandekommens der einzelnen Fieberanfälle hat man das Niveau allgemeiner Abstractionen noch nicht überschritten. Ziemlich unterrichtet sind wir über den Werth dieses grossentheils vasomotorischen Symptoms, das der ganzen Krankheitsfamilie den Namen gab und das so Manchem, weil es am stürmischsten in die Erscheinung tritt**), als Wesen der Ma-

*) Die Autoren, denen wir diese Resultate verdanken, finden sich sämmtlich in den Abhandlungen von Kerner, Manassein und mir aufgeführt. In Bezug auf das Studium der Allgemeinerscheinungen verdient Giacomini in Italien noch ganz besondere Erwähnung.

**) Ueber die Schüttelfröste beim Katheterisiren (Roser, Arch. d. Heilk. VIII. 247), die man von anderer Seite ganz einfach mit der

lariaintoxication imponirt. Wie unberechtigt diese Vorstellung ist, wurde oft genug dargethan. Ich führe hier mit Uebergehung von Griesinger, Niemeyer u. s. w. nur Toropoff, jetzt Oberarzt am Militärspital in Petersburg, an, der während 15 Jahren als Arzt der Kaukasus-Armee ein reiches und wegen der homogenen und ursprünglich gesunden Beschaffenheit seines pathologischen Materiales sehr klares Feld der Beobachtung vor sich hatte (60). Die Sumpfkachexie ist das Primäre und Hauptsächliche der Intermittens, — die Anfälle können vollkommen fehlen, trotz hochgradig entwickelter Malariaerkrankung, — Chinin hindert den Eintritt oder die Wiederholung der Paroxysmen, weil es die Blutvergiftung hebt: das finden wir unter den Resultaten jener vieljährigen Anschauung*). Alle Thatsachen leiten zu der Auffassung, dass durch Chinin die inficirende Ursache selbst gelähmt wird, sei diese nun ein niederster Organismus, der in periodischer Zeit aus seiner Brutstätte, den Lymphorganen der Milz, als neue Generation ausschwärmt und durch jedesma-

---

Intermittens identificirte, fehlen bis jetzt meines Wissens alle thermometrische Messungen, welche ein Ansteigen dargethan hätten. Wunderlich sagt (Eigenwärme, 2. Aufl. S. 168), objective Abweichungen seien nicht vorhanden oder meistens geringfügig. Es ist somit ganz verkehrt, den rein nervösen Schüttelfrost mit Zuständen vermischen zu wollen, worin derselbe nur als accidentelles Symptom auftritt. Man müsste dann ebenso gut auch das Zähneklappern eines sonst gesunden Menschen in der Winterkälte hierher rechnen und es mit irgend einem Fiebernamen belegen, was doch wohl Niemanden einfallen wird.

*) In ähnlicher Weise äussert sich L. Colin in seiner reichhaltigen Monographie: „Traité des fièvres intermittentes. Paris 1870.“ p. 130; und die besonders von Hertz urgirte Thatsache, dass oft lange vor dem Fieberanfall die Harnstoffausscheidung sich vermehrt zeigt, harmonirt sehr gut damit (vgl. in v. Ziemssen's Handbuch d. spec. Path. u. Ther. II. 2. S. 597 und 603).

ligen vasomotorischen Reiz den Symptomencomplex Fieber zum Ausdruck bringt, oder sei es ein chemisch gelöstes Gift, das durch Anhäufen des Reizes periodische Nervenentladungen neben vorübergehendem enormem Zerfallen organisirten Eiweisses unter Auftreten einer hohen Körperwärme hervorruft.

So würde das Chinin, „wie von einem gemeinschaftlichen Mittelpunkt heraus," die Intermittenten, ihre Ursache und ihre Symptome beseitigen*), weil es einfach chemisch erstere paralysirt. Nichts ist ungenauer, als der vielgehörte Einwand, es sei nicht möglich, solche Chininmengen in's Blut zu bringen, welche das supponirte Gift schädigen könnten, ohne das Leben selbst zu gefährden. Gehe ich von meinen ersten Versuchen in dieser Frage (8) aus und nehme die deutlich controlirbaren Protoplasmagebilde feucht verwesender Pflanzentheile als Maassstab für die Widerstandsfähigkeit des jedenfalls neben, vielleicht in ihnen sich entwickelnden Malariagiftes, so zeigt sich, dass sie unzweifelhaft mit Abschwächung ihres Entstehens, ihres Wachsthums und ihrer Lebensenergie auf solche Verdünnung des Chinin noch reagiren, die jener in den Säften entspricht. Schon nach 5 Minuten bei einer Gesammtverdünnung des Alkaloids von 1 : 20,000 zeigten z. B. frische Paramecien beginnende Lähmung und waren nach 2 Stunden leblos. Einige Stunden später waren sie zu Detritus zerfallen. Und ferner hat man doch zu bedenken, dass dem menschlichen Organismus entschieden die Tendenz eigen ist, das Gift selbständig zu tilgen, wie das die spontane Heilung vieler leichten und zuweilen auch schwerer Fälle von Intermittens darthut. Addirt sich zu dieser Fähigkeit der

*) S. S. 8.

Einfluss eines tagelang unzerstört kreisenden Antidots, so darf dessen Mengeverhältniss ein kleineres sein, als es auf dem Objecttisch oder im chemischen Kolben ist, um dennoch den nämlichen fermenthemmenden Erfolg zu leisten. Ein Erfolg, der nach Minuten zählt, wird hier gar nicht erwartet. Es entspricht sehr wenig einer klaren Auffassung therapeutischer Vorgänge, von irgend einem Medicament unmittelbare „Zerstörung, Vernichtung, Tödtung" gewisser Gifte innerhalb der Blut- oder Lymphbahnen zu erwarten. Die Praxis lehrt uns, dass das Chinin mehrerer Stunden bedarf, um einen zu erwartenden Anfall abzuschneiden. Wie kann dem gegenüber von einer unmittelbar antidotarisch vernichtenden Wirkung geredet werden? Ich habe dieselbe niemals behauptet. Indem meine Opponenten den Nachweis davon erwarten, begehren sie ein Nonsens, das ihnen angehört.

Fragen ähnlicher Art werde ich später zu behandeln haben. Die Beziehungen des Chinin zum Nervensystem erfordern vorher unsere Aufmerksamkeit.

Der bekannte Chininrausch wird ganz selbstverständlich auf directe Affection des Gehirns durch das Alkaloid zurückgeführt. Ein Beweis dafür ist aber nicht vorhanden. Wenn man die Voraussetzung bestreitet und einfache Gehirnanämie — in Folge des entschieden verminderten Blutdrucks — als die Ursache jener Schwäche, Uebelkeit und Schläfrigkeit ansieht, so ist das mindestens ebenso berechtigt, denn die manometrischen Versuche am Thier und die parallelen Erscheinungen beim Verbluten bieten dafür eine unbestrittene Unterlage dar. Und auch das Klingen und Sausen im Gehörgang ist ein bekanntes Symptom rasch

eintretender Blutarmuth des Gehirns. Somit geht es vorläufig nicht an, den Chininrausch aus einer spezifischen Einwirkung des Chinin auf das Gehirn zu erklären. Die Erklärung vom veränderten Blutdruck aus liegt näher, aber freilich auch sie harret noch des jeden andern Zusammenhang ausschliessenden Beweises.

Abnahme der Reflexerregbarkeit in Folge einer Depression der reflexvermittelnden Centren, wie Eulenburg (1865) das demonstrirt hatte, ohne übrigens seinerseits irgend welche theoretische Schlüsse zu ziehen, das war für die Nerventheorie ein neuer Ausgangspunkt. Fieber ist, so sagte man der Hauptsache nach, ein Act krankhafter Reflexthätigkeit, der vom Rückenmark her besorgt wird. Was ist da einfacher, als die Annahme einer depressorischen Wirkung des Chinin auf dieses Centrum?

Zuerst nun bezieht sich jener Versuch von Eulenburg nur auf Frösche; am Warmblüter ist der Nachweis seiner Geltung bisher nicht gelungen. Ferner hat Kölliker im Jahr 1857 schon gezeigt, dass jede mechanische Ausschaltung des Herzens beim Frosch fast genau das Nämliche hervorruft*). Woronoff**) bestätigte das für Chinin, dessen herztödtende Einwirkung in den von Eulenburg benutzten enormen Dosen (0,03—0,12) eine ganz rapide ist (36). Schroff jun. hob das Nämliche hervor (62), und endlich hat Meihuizen erhärtet, dass relativ kräftige Gaben Chinin, die aber das Herz intact lassen, beim Frosch nicht reflexmindernd wirken (78). Ich habe mich mittlerweile durch

*) Würzburger Verhandlungen. Bd. 8. S. 286. — Vgl. ferner Schlockow in Heidenhain's Studien. 1. S. 167.

**) Den Inhalt der russisch geschriebenen Arbeiten citire ich nach Manassein's deutschen Publicationen (46).

eigene mehrfach variirte Versuche von der Richtigkeit dieser Einwände überzeugt. Das unverletzte Rückenmark bedarf, um reflexerregbar zu bleiben, der unausgesetzten Bespülung mit Blut. In dem Maasse, wie sie sich vermindert, sei es durch einfaches Unterbinden der Aorta, sei es durch Chininintoxication des Herzens*), vermindert sich auch die Erregbarkeit auf tactilen und chemischen Reiz.

So fällt dann auch der erste Theil der Ausführungen Chápeľon's, die mit denen von Eulenburg übereinstimmen (37). Er hatte von der Herzlähmung ebenfalls keine Notiz genommen. Eine specielle Beachtung ist nöthig für die weitergehende These Chápeľon's, dass die reflexdeprimirende Wirkung des Chinin lediglich auf erhöhter Erregung der hemmenden Centra beruhe. Er schliesst dies aus Folgendem:

Ein unverletzter Frosch wurde nach der Türk'schen Methode auf die Erregbarkeit geprüft, dann die Medulla zwischen Occiput und Wirbel durchtrennt, ihm jetzt erst von 0,0075 bis 0,02 saures schwefelsaures Chinin subcutan beigebracht, und es wurde sodann die Prüfung bis zu 1½ Stunden öfters wiederholt. Resultat: Völliges Gleichbleiben, sogar etwas Steigerung der Reflexe trotz des beigebrachten reflexhemmenden Giftes. Darum also der Schluss, die sonstige Wirkung rühre von Erregung der Hemmungscentren in der Schädelhöhle her.

Ich habe zusammen mit Hrn. H. Heubach (7a) diese Versuche, nur mit Hinzunahme eines Controlthieres,

---

*) Damit hängt die vermeintliche „Epilepsie" zusammen, die Jakubowitsch bei kleinen Hunden nach 0,3—1,0 Grm. Chinin binnen einer Stunde eintreten sah. Herzdepression, Blutarmuth der Medulla oblongata, Erstickungskrämpfe.

genau nach Cháperon's Angaben wiederholt, jedoch das ganz entgegengesetzte Resultat erhalten. Auch wenn nach Durchtrennung des obern Markes injicirt, setzt das Chinin die Reflexe — zunächst in Folge der von ihm bewirkten Herzlähmung — energisch herab. Von jener Beziehung zum Gehirn konnte ich nicht das Mindeste gewahren. Bei der fundamentalen Wichtigkeit der Sache für die Theorie der Chininwirkung gebe ich hier vorläufig einen der sämmtlich übereinstimmenden Versuche. Eine ausführliche Besprechung der Sache, auch der wahrscheinlichen Fehlerquelle Cháperon's wird durch Hrn. Heubach*) an einem andern Ort erfolgen.

Versuch.

Zwei frisch gefangene Ranae esculentae**), jede gegen 40 Grm. schwer. Prüfen nach der Türk'schen Methode in Schwefelsäure 1 : 666 Wasser.

Zeit.	Frosch I reagirt nach Secunden	Frosch II reagirt nach Secunden
10_{20}	6—8	7—9
10_{25}	Beiderseits Schnitt durch den Calamus scriptorius. Blutung gering.	
10_{35}	2—4 Herzschläge 76	5—5 Herzschläge 68
10_{45}	I erhält subcutan am Kreuzbein 0,01 amorphes salzsaures Chinin in 0,1 Wasser.	
11	4—5 Reaction der Nickhaut gleich Null.	3—5 Diese Reaction sehr gut.
11_{15}	6—7 Herzschläge 28	5—8 Herzschläge 68

*) In seiner vorläufigen Mittheilung (Centralbl. 1874, 675 steht Z. 12 v. o. ein sinnentstellender Druckfehler. Es muss heissen stets statt theils.

**) Die Rana temporaria gibt die nämlichen Resultate.

Zeit.	Frosch I	Frosch II
11_{30}	Ganz reflexlos. Bis zu 120 Sec. in der Säure nicht das leiseste Zucken. Herzschläge 24, zeigen sich nach der Eröffnung der Brust sehr träge und schlaff.	6—8 Herz 68
11_{45}	—	6—7
12	—	7—7
12_{15}	—	6—7
12_{30}	—	6—7
1 Uhr	—	7—8

Spätere Section ergibt bei beiden Thieren glatte und vollständige Trennung des Markes.

Zwei andere wichtige Nervenbahnen angehend, den Vagus und den Sympathicus, so hatte 1861 schon Schlockow unter Heidenhain's Leitung deren Beeinflussung durch Chinin unwahrscheinlich gemacht. Nur die Medulla oblongata soll durch gewisse Dosen in der Weise alterirt werden, dass sie einen Theil ihrer regulatorischen Action auf die Herzganglien einbüsst, weshalb nunmehr Ausbleiben der Pulsbeschleunigung nach jenen Dosen und vorheriger Vagustrennung; und ferner das Unvermögen, durch sonst wirksame schwache Ströme auf den Vagus noch Herzstillstand hervorzurufen.

Es ist zu bemerken, dass es sich in diesen Versuchen um toxische Gaben handelt, welche, wie Heubach zeigte (7a), die Medulla oblongata allerdings lähmen können, — 1 bis 5 Gran = 0,06 bis 0,3 Gramm für kleine bez. mittelgrosse Thiere (a. a. O. S. 171—175). Für ein nicht giftiges Maass des Chinin in solchen Versuchen ist von Beziehungen zum Vaguscentrum nichts bekannt geworden. Sonst ergaben die Breslauer Versuche, dass die Pulsverlangsamung nach grossen Gaben eintritt, auch wenn diese nach Durchschneidung der Vagi applicirt werden; dass ferner eine Pulsbeschleunigung nicht mehr entsteht, wenn nach der Verlangsamung durch Chinin die Vagi durchschnitten werden.

Lewizky arbeitete nach der nämlichen Richtung. Er durchschnitt bei Kaninchen die Vagi und den Halssympathicus, gleichzeitig unter künstlicher Athmung den obern Theil des Rückenmarks. In der Einwirkung des Chinin auf das Herz trat darnach nicht die geringste Aenderung ein. Auch bei elektrischer Reizung der peripheren Enden reagirte das Herz wie vor der Chinineinwirkung; bei der Reizung des Vagus mit einer bestimmten Frequenzabnahme der Schläge, bei der des Sympathicus mit einer Steigerung. Lewizky schliesst aus Allem, dass weder die Hirncentra noch die Enden beider Nerven an jener Wirkung betheiligt seien (44).

Gemäss den neuen Untersuchungen von Kuhn setzt Chinin auch nach Durchschneidung der beiden Depressor-Nerven den Blutdruck herab, ganz so wie ohne dieselbe (69). Unmöglich also, sagt er, kann der Effect der Herabsetzung des Blutdrucks durch Chinin abhängig sein von einer Reizung der Depressoren.

Dass sonstige periphere Nerven indolent gegen Chinin sind, hat schon Schlockow und später Eulenburg dargethan. Es ist leicht, sich an einem gewöhnlichen Muskelnervenpräparat von der Richtigkeit dieser Angabe zu überzeugen *).

Eine wie es scheint zweifellose Einwirkung auf peripherische Nerven beobachtete Heidenhain gelegentlich physiologischer Versuche an den Speicheldrüsen des Hundes. Durch Einspritzen von Chinin in den Wharton'schen Gang werden die Secretionsfasern der Chorda gelähmt, bei Fortdauer der Erregbarkeit

*) Hierbei ist darauf zu achten, dass die indifferente Flüssigkeit mit dem Chinin durch capillare Aufsaugung im Neurilem nicht in die Muskelsubstanz selbst gelangt.

ihrer Beschleunigungsfasern sowie der Secretionsfasern des Sympathicus. Nach innerer Darreichung des Alkaloids kommt der Effect wegen der Giftigkeit der nothwendigen hohen Gaben kaum zu Stande; örtlich sind 2—4 Ccm. einer $^1/_6$-procentigen Lösung nach und nach injicirt erforderlich. Bei jeder Injection wird der Venenblutstrom beschleunigt; ist letzterer Zustand vorbei, so erregt Chordareizung ihn wieder, ohne dass jedoch Absonderung eintritt. Schliesslich können aber auch die Beschleunigungsfasern gelähmt werden*).

Ob das Gehirn, soweit es durch das Rückenmark den Organismus beherrscht, bei der Herabsetzung der Blutwärme durch das Chinin betheiligt sei, wurde von mir experimentell untersucht (25). An Hunden trennte ich das Halsmark in der Gegend des 7. Wirbels und überliess sie dann im Wärmekasten starkem Fieber. Bei Controlthieren nahm das seinen gewohnten rasch ansteigenden Verlauf; durch Chinin konnte es gehemmt oder doch abgeflacht werden**). Das Gehirn ist demnach in den Theilen, welche ihre Ausläufer durch das Rückenmark schicken, für das Zustandekommen der abkühlenden Wirkung jedenfalls nicht nöthig. Ebenso sinkt hiermit die Wahrscheinlichkeit, dass vom Chinin eine grössere Wärmeabgabe durch Gefässerschlaffung bewirkt werde, denn durch die Trennung des Rückenmarks hoch oben sind alle Gefässe von Extremitäten und Rumpf fast *ad maximum* bereits erschlafft.

Dass dem Chinin in nicht zu kleinen Gaben eine einschläfernde Wirkung eigen sei, unterliegt keinem

*) Studien d. phys. Inst. zu Breslau 1868. 4. Heft. S. 85 und Pflüger's Archiv Bd. 9. S. 345.

**) Vgl. das nämliche Resultat bei Naunyn und Quincke, Reich. u. Dub. Arch. 1870. S. 526.

Zweifel. Sie zeigt sich, unabhängig von der Körperwärme, beim Gesunden und beim Kranken, und kann oft Morphin und Chloral vortheilhaft ersetzen. Ebenso sicher aber ist, dass die entschiedensten Heilwirkungen des Alkaloids zu Stande kommen, ohne eine Andeutung jenes hypnotischen Einflusses.

Die Heilung gewisser Neuralgien, besonders des Trigeminus, kann um desswillen zu Gunsten der Nerventheorie nicht unbedingt herangezogen werden, weil bei ihnen in der Mehrzahl die Abhängigkeit von einer vorausgegangenen Malariaerkrankung feststeht. Aber es gibt andere Fälle, in denen eine solche Abhängigkeit nicht ersichtlich ist und die durch Chinin in prompter Weise heilen. Ihnen gegenüber hat man an ein Nichterkennen irgend welcher infectiösen dem Chinin unterworfenen Ursache zu denken, oder sich die Möglichkeit offen zu halten, dass dem Chinin dennoch gewisse, vom Schlaf unabhängige, direct nervenberuhigende Einflüsse zukommen. Sofern man letztere Annahme nicht auch für seine antizymotische und antipyretische Thätigkeit verallgemeinert, ist sie gewiss zulässig.

An die Beziehungen zum Herzen hatte man die fieberwidrige Action grösserer Chiningaben ebenfalls angeknüpft. Von Poiseuille und Briquet war schon seit lange durch das Manometer gezeigt worden, dass *les alcaloïdes du quinquina ont la propriété, lorsqu'ils sont donnés à doses élevées, de ralentir la marche du sang, et d'y diminuer la force d'impulsion.* Beides sollte nach Auffassung deutscher Commentatoren ganz selbstredend eine Abnahme der Innenwärme bedingen.

Nachdem ich auf das Unzulässige dieses aprioristischen Schlusses hingewiesen*), zeigte gleichzeitig

*) Virch. Arch. Bd. 51. S. 174.

Heidenhain experimentell *), dass sich bei der Verlangsamung des Blutstroms im Allgemeinen wegen der verminderten Abkühlung des Blutes in der Haut die Sache genau umgekehrt verhalte. Eher wäre also von kräftigen Gaben Chinin eine Zunahme der Innenwärme zu erwarten. Und unter Leitung von Meissner bewies Block durch theilweis manometrische Versuche an Thieren speciell für das Chinin Folgendes: Nach den kleinsten wirksamen Dosen Chinin stieg die Zahl der Herzschläge, die Temperatur fiel; bei stärkern, aber nicht tödtlichen, fiel Beides ziemlich gleichmässig. Jener Erhöhung der Pulsfrequenz entsprach eine Erhöhung des arteriellen Druckes; der Temperaturabfall aber war kaum geringer als da, wo eine grössere Dosis die Herzthätigkeit herabgesetzt hatte. Auch von der Veränderung der Respiration, ein Mal Beschleunigung und Verflachung, das andere Mal Retardation und Vertiefung, erschienen die Wärmeschwankungen jedenfalls zum Theil unabhängig.

Für Sachverständige brauche ich wohl kaum hervorzuheben, dass die Differenz, ob durch Chinin die Druckkraft des Herzens erhöht oder geschwächt wird, in erster Reihe lediglich von der Quantität abhängt, die in einer gegebenen Zeit auf das Herz einwirkt.

Block's Resultate gestatten weiter den Schluss, dass der Wärmeabfall nach Chinin nicht bedingt wird durch vermehrte Wärmeabgabe. Das Nämliche wurde von Lewizky behauptet. Er sah auch dann die Senkung zu Stande kommen, wenn er die chininisirten Thiere mit einer dicken Watteschicht umgeben hatte.

Das nämliche Resultat wie Lewizky erreichte Jürgensen **) von ganz entgegengesetzter Seite her.

*) Pflüg. Arch. Bd. 3. S. 519. 526.

**) Arch. f. klin. Med. Bd. 4. S. 375.

Ein Hund von 11 Kilo wurde 30 Min. lang in Wasser von 6° C. gesetzt. Seine Temperatur sank um 5,6° C. und hatte 60 Min. nach dem Bad wieder die normale Höhe. Derselbe Hund 30 Min. in Wasser von 7° C. gebracht, nachdem ihm 5 Min. vorher 0,5 schwefelsaures Chinin subcutan injicirt worden waren, wurde 10° C. kälter und hatte fast 2 Stunden nach dem Bad noch um 1,0° C. niedrigere Temperaturen. Tageszeit und die anderen Bedingungen waren gleich. Der Versuch wurde, wie der Autor sagt, oft genug wiederholt, um das Resultat als ein constantes nachzuweisen.

Wir müssen annehmen, dass die sehr niedrige Temperatur des Badewassers hier jedesmal hinreichend energisch einwirkte, um Unterschiede in der Erweiterung der Hautgefässe, welche das Chinin etwa hätte bedingen können, ganz zu verdecken. Wie in meinen Versuchen mit Durchschneiden des Rückenmarks höchste Dilation, so hier beidemal stärkste Contraction. Dabei Wärme abgabe des ganzen Körpers so bedeutender Art, dass ein Plus von Seiten des Chinin, was bisher überhaupt ungreifbar blieb, jedenfalls verschwinden würde. Und die beim Hund wichtige Regulation von den Lungen her kann wohl kaum bis auf ein Minus von 10° C. sich ausdehnen, denn so beeinflusst das Chinin in der bei jenem Hund unschädlichen Gabe die Athmung ganz bestimmt nicht. Nur die Abnahme der directen Wärmeproduction durch das Alkaloid bleibt für eine zwanglose Deutung offen.

Kuhn's vorher citirte Beobachtung, dass der Nervus depressor in seiner Thätigkeit durch Chinin nicht geändert wird, weist ebenfalls darauf hin. Seine Reizung bewirkt den Abfall des Blutdrucks durch die Erweiterung der Gefässe. Hätte vorher schon ein Einfluss des Chinin auf diese stattgefunden, also gerade

eine Erweiterung, so müsste dies als geringerer Ausschlag der Depressorirritation sich geltend machen, was aber nach Kuhn's Angabe nicht der Fall ist.

Unwahrscheinlich bleibt demnach das directe Einwirken des Chinin auch auf die Gefässnerven im Allgemeinen. Niemand hat es bisher gesehen, Manche haben es kurzweg unterstellt und unterstellen es heute noch, ohne freilich die Spur eines experimentellen Beweises dafür beizubringen. Bei dem Einen erschlafft Chinin die Gefässe, für den Andern bringt es sie zur Contraction. Besonders in der Pariser klinischen Medicin spielt der *Grand sympathique*, wenn von Chinin die Rede ist, die Hauptrolle. Ganze Theorien baut man auf solchen unbewiesenen Vordersätzen auf. — Erneutes Arbeiten über diesen Gegenstand ist erforderlich, sei es, um die jetzige klinische Phrase zu begründen, oder auch nur, um sie aus der Welt zu schaffen.

Die acut geschwellte Milz schwillt sehr häufig nach Chinin ab, wie allgemein zugestanden wird. In meinen Thierversuchen fand ich dieses Organ stets blass, derb, mit gerunzelter Kapsel, ohne erkennbare Follikel. Welches ist die richtige Deutung des Zustandekommens solcher Verhältnisse?

Von Seiten des Nervensystems bieten sich hier nur geringe Anhaltspunkte. Mosler und Landois durchschnitten beim Hund alle sichtbaren Nerven vor dem Eintritt in den Hilus und gaben dem Thier dann Chinin. Das sogleich nach der Nerventrennung stark anschwellende Organ zeigte eine Stunde später grössere Resistenz, runzelige Aussenfläche und Abnahme des Umfangs. Ohne die geringste Betheiligung der centralen Nerven war der gewöhnliche Erfolg eingetreten (63).

Mosler unterstellt nun „Verkleinerung der Milz durch Contraction ihrer contractilen Fasern.“ Das Nämliche betont u. A. Cantani wegen der relativen Raschheit des Effectes am Krankenbett *). Also eine Art tetanisirenden Einwirkens des Chinin auf die Nervenendigungen oder die glatten Muskelfasern der Gefässe.

Man könnte als Stütze dieser Deutung die Untersuchungen Buchheims anführen (47). Er gab Fröschen von 0,01—0,05 Chinin und prüfte dann mit dem Helmholtz'schen Myographion die Muskelcurve des Gastroknemius. Dieselbe erwies sich als doppelt so lang bei gleicher Stromstärke und gleicher Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel; das Stadium der latenten Reizung blieb unverändert. Im Ganzen mithin Verdoppelung der augenblicklichen Leistung des Muskels.

Aehnliches sieht man auf dem Mikroskop, wenn man zu lebhaft contractilen Gebilden ganz kleine Mengen Chinin zutreten lässt. Die Bewegungen werden energischer, und langsam nur tritt das Absterben in Folge des Giftes heran. In dem Buchheim'schen Versuch ist der Gastroknemius ebenfalls von einer grossen Verdünnung des Chinin durchspült. Aber der Weg von der hiermit an einem quergestreiften Muskel erzielten Irritation bis zu einem activen Auspressen der Milz scheint mir noch sehr weit. Es müsste doch, beispielsweise beim acuten Milztumor der Malariafieber, die Erschlaffung des Organes, seine Anschwellung von Neuem beginnen, sobald der halbe bis ganze Gramm Chinin der Hauptmenge nach excernirt ist, was binnen Tagesfrist geschieht. Dann ferner käme es gerade hier darauf an, irgendwo sonst directe Gefässverengerung, d. h. ohne Lähmung des linken Ventrikels oder

*) Lezioni cliniche. Il Morgagni 1873. S.-A. p. 50.

der Respiration, durch Chinin einmal nachzuweisen — was bis jetzt, ich wiederhole es, nicht gelang —, dann würde sie auch für die Milz wahrscheinlicher *).

Vielleicht lässt, mit Zugrundelegung meiner und sonstiger experimenteller Thatsachen, nach dem alten Spruch *cessante causa, cessat effectus*, die Sache folgendermassen sich geben:

Jedes arbeitende Organ ist blutreich. In der Milz werden weisse Zellen und, wahrscheinlich unter ihrer Vermittlung, eine Menge Excrete oxydirter Natur geschaffen, als deren hauptsächlichstes wir die Harnsäure kennen. Dass die Production der farblosen Zellen, ebenso die der Harnsäure vom Chinin herabgesetzt wird, ist bewiesen (45). Dieser Minderproduction muss eine geringere Activität und ihr nothwendig eine geringere Intumescenz entsprechen. Wo die physiologische Ursache der Blutfülle, das intensive Arbeiten des Gewebes, eingeschränkt wird, da ziehen sich die Gefässe wie überall von selbst zusammen. Ganz besonders aber trifft das zu beim Einfluss gewisser fauliger Gifte. Sie wirken als Irritamente zuerst und

---

*) Die Contraction der Milz durch Calabarin (Bauer, Centralbl. 1866, 580) und durch Muscarin (Schmiedeberg) lassen sich als Analogie hier nicht verwerthen. Beide Gifte äussern ihre bezügliche Wirkung energisch auf eine Reihe anderer Organe; auf den Darm, die Mesenterialvenen, den Magen und die Blase.

Hier sei auch die in neuerer Zeit von ausländischen Aerzten gerühmte wehenerregende Chininwirkung erwähnt. Der Widerspruch gegen dieselbe ist aber so häufig, dass einstweilen ein Urtheil zu Gunsten der Affirmation sich nicht fällen lässt (s. z. B. Centralblatt 1873. 304). — Das glückliche Bekämpfen von Uterinblutungen (vgl. Bartharez (61) erklärt sich wohl zunächst, ohne dass man zu Hypothesen zu greifen braucht, aus der durch die kräftigen Gaben erzielten Ruhe des Pulses und Herabsetzung des arteriellen Druckes.

zuletzt *) auf die Milz, denn entweder ist das Wachsen der farblosen Zellen oder die Production der normal nur gering vorhandenen Excrete (Leucin, Tyrosin, Hypoxanthin u. s. w.) oder Beides zugleich pathologisch gesteigert. Lähmung also des infectiösen Reizes, Hemmung der Zellen-Hyperplasie **), Hemmung der chemischen Vorgänge, das scheinen mir die Angriffspunkte des Chinin in der Milz und die Ursachen ihres Abschwellens zu sein, wie ihr Gegentheil Ursache des Anschwellens war. Damit mag dann eine etwaige direct contrahirende Thätigkeit Hand in Hand gehen.

Für unfehlbar halte ich allerdings meine Auffassung nicht; wohl aber darf ich für sie ansprechen, dass sie einstweilen mehr wie die andern durch das Experiment und die pathologische Beobachtung gestützt ist.

Zum Schluss habe ich hier Bochefontaine, einen Schüler Vulpian's, den jüngsten experimentellen Autor über diesen Gegenstand zu erwähnen (77). Er findet (p. 92) bei Hunden die Wirkung des Chinin auf die Milz gering, nur progressiv sich äussernd, nicht in 40 Secunden, wie Piorry sagte; nicht direct vom Magen aus, was Briquet angenommen. Mosler wird von Bochefontaine zwar citirt (p. 81); dass seine

*) Vgl. Friedreich, der acute Milztumor. Samml. klin. Vortr. 1874. No. 25. — Mit Hertz a. a. O. 608 lässt sich auch ganz berechtigt annehmen, das Gift lähme bald die Milzgefässe, daher dann die Anschwellung. Die Consequenz für Auffassung der Chininthätigkeit bleibt dabei wesentlich die nämliche.

**) Das würde, soweit unsere dürftigen Kenntnisse über die acute Intermittensmilz reichen, weniger für sie passen, als für die Milz des Abdominaltyphus und der übrigen miasmatischen Krankheiten. Hier ist die Hyperplasie der Zellen und Kerne als Ursache der Anschwellung charakteristisch (vgl. Förster, Spec. pathol. Anat. 1863. S. 819), der Blutreichthum nur wenig gesteigert.

Resultate jedoch weit über denen B.'s hinausliegen, scheint diesem unbekannt geblieben zu sein*).

*) Schlimm werde ich bei einer andern Gelegenheit von Hrn. B. behandelt (Arch. de physiol. 1873. No. 4). Hier ist auf Grund eines incorrecten Pariser Referates aus der nämlichen Zeitschrift meine Arbeit von 1868 nachuntersucht und kritisirt. Vom Original aber und alle dem, was sonst in den zwischenliegenden 5 Jahren durch mich über den nämlichen Gegenstand publicirt wurde (vgl. Literatur 12—29), hat Herr Bochefontaine keine Kenntniss. Eine weitere Besprechung der angeblichen und wirklichen Differenzen zwischen den Befunden von ihm und mir darf ich darum wohl unterlassen.

Ganz Aehnliches gilt von der italienischen Schrift des Dr. V. Chirone über Chinin (Neapel 1872). Sie schliesst ausserdem mit der spasshaften Bemerkung p. 109: „*Das Chinin, sowohl experimentell wie klinisch betrachtet, hat keinerlei fiebervertreibenden Werth.*"

Einigen Werth in der Schrift von Chirone haben die Tavole IV. und V., worin gezeigt wird, dass die Aufnahme von 0.5 und 1,0 Chininbisulfat ohne Einfluss ist auf die mit dem Marey'schen Sphygmographen innerhalb 7 und 9 Stunden aufgenommene Beschaffenheit des Radialpulses. — Die geringe Veränderung, welche durch 0,2 nach 3 Stunden und durch 0,4 nach 5 Stunden sich zeigt, ist ohne Bedeutung schon allein deshalb, weil die Controlcurven (ohne Chinin) fehlen. —

In Betreff der angeblich wehenerregenden Eigenschaften des Chinin (s. S. 32) hätte ich einen lehrreichen casuistischen Artikel von de Ranse nachzutragen, der ganz entschieden für den Zweifel auf diesem Gebiete spricht (Gaz. méd. de Paris. 1874. p. 529). Es findet sich hier auch ein guter Theil der einschlägigen Literatur citirt.

III.

Chinin in künstlicher und spontaner Septicämie. — Im Abdominaltyphus. — Unterschied beim Fiebernden und Gesunden.

Wir ersahen aus dem vorigen Abschnitt, wie wenig feste Anhaltspunkte uns das Nervensystem zu einer befriedigenden Erklärung der fieberwidrigen, gewebeschützenden Wirkung des Chinin darbietet. Für Gaben, welche schon deutlich antipyretisch sind, zeigen die darauf geprüften Centren oder Bahnen sich ganz indifferent. Und was man durch toxische Dosen an einzelnen Theilen erreichen kann, gibt anderseits bis jetzt fast nirgendwo die Aussicht auf einen Zusammenhang mit den hauptsächlichsten Erscheinungen des therapeutischen Gebietes.

Bei solcher Unfruchtbarkeit des bisher von der neuern Medicin beackerten Feldes mag es wohl erlaubt sein, auf andere positive Dinge zurückzukommen. Es ist die antizymotische oder, wie sie im gebräuchlichen Barbarismus heisst, antifermentative Kraft, die wir vom Chinin als einem rein chemischen Agens kennen lernten. Sie ist proportional seiner Verdünnung in den Körpersäften. Alle anderen Alkaloide der Pharmakopöe wirken in kleinsten und kleinen Dosen, 0,001—0,1. Das Chinin allein verlangt das Tausend- bis Zehnfache, weil es eben nicht von einem höchst empfindlichen Centrum aus thätig ist.

Die antizymotische Kraft des Chinin lässt sich auch innerhalb des Thierkörpers durch das Experiment nachweisen. Warum sollte sie es nicht, da wir doch kein Gesetz kennen, was die elementaren Verhältnisse des organischen Lebens uns als wesentlich verschieden von denen des anorganischen darlegt? In zwölf Versuchen von Erregung fauligen Fiebers an Hunden und Kaninchen (elfmal mit gleichzeitigem Controlthier) zeigte sich mir jedesmal wenigstens ein deutlicher und hervorragender Erfolg (19). Das Chinin verschob entweder den Eintritt des Todes, oder es hielt die Temperatur auf niedriger Stufe, bewirkte entschieden besseres Allgemeinbefinden, hinderte bei lethalem Ausgang die Erscheinungen der Septicämie im Cadaver oder, wie in 3 Fällen, es erhielt das Leben des mit ihm behandelten Thieres. Warum dieser letzte Effect nicht jedesmal eintrat, wird für alle die verständlich sein, welche mit solcher Jauchevergiftung selbst arbeitend sich beschäftigten. Die Dosis des Giftes ist eben uncontrolirbar. Man greift entweder zu niedrig, und dann verendet das Controlthier nicht; oder zu hoch, und dann kann natürlich auch von dem besten Heilmittel kein Erhalten des Lebens erwartet werden. Unter solchen Umständen hat man aus der Constanz der Theilerscheinungen seinen Schluss zu ziehen. Er wird gestützt durch die wenigen aber schlagenden Fälle, worin ein volles Gelingen zu Tage trat.

Ohne von meinen Versuchen zu wissen, bearbeitete Manassein zur selben Zeit die Frage über den Einfluss des Chinin im putriden Fieber an Kaninchen. Er sagt: „Durch grosse subcutane Gaben von salzsaurem Chinin gelang es mir, das putride Fieber fast vollständig zu unterdrücken. Doch waren dafür solche Dosen erforderlich, die schon an die lebensgefährlichen grenzten.“

In letzterm Satz liegt keine principielle Aburtheilung über den Werth des Chinin. Sind bei höchst intensiver Jauchevergiftung sehr starke und darum gefährliche Mengen des Heilmittels erforderlich, so folgt daraus nur, dass das Chinin keine Panacee ist — was vernünftigerweise nie behauptet wurde; dass aber ferner solche Intoxicationen in einer möglichst kräftigen Chininmedication immerhin ein rationelles Adjuvans anderer Maassregeln sowie des eigenen Heilbestrebens der Natur finden werden.

Gegen die bekannten Fäulnissgase ist das Chinin, soweit meine Beobachtungen reichen, ohne Einfluss. Vorläufig wird es, bei den bestimmten lähmenden Eigenschaften des Chinin für putride Fermente, wohl gestattet sein, diese Wirkung auch bei deren Entfaltung im Thierkörper zu unterstellen. Wir haben keinen Grund zu der Annahme, dass es sich hier chemisch anders verhalte, wie ausserhalb. —

Beim Beginn des deutsch-französischen Krieges hatte ich für den Gebrauch der Lazarethe die praktischen Ergebnisse meiner Arbeiten gerade gegenüber der Wundsepticämie kurz zusammengestellt (24). Der ausführliche Bericht von Socin aus Basel über seine Erfahrungen als Oberarzt des Karlsruher Lazarethes brachte mir von competenter Seite die Genugthuung, zu sehen, dass diese Winke nicht nutzlos waren. Socin sagt:*)

„Bei der medicamentösen Behandlung der Septicämie befolgte ich energisch die Räthe von Binz und fand die von ihm empfohlenen Dosen von salzsaurem Chinin sehr nützlich; nur müssen bei hohem Fieber täglich 6—7 Gramm verbraucht und die grössern Gaben stets Morgens früh gereicht werden. Jedesmal findet ein merklicher Temperaturabfall statt, doch ist diese Wirkung nur eine vorübergehende,

*) Kriegschirurgische Erfahrungen. 1872. S. 27.

wenn man nicht mit der Darreichung des Mittels noch einige Tage fortfährt, bis eine entschiedene Besserung auch der übrigen Symptome eintritt. Besonders beim continuirlichen septicämischen Fieber sind oft die Resultate überraschend. In mehrern ganz schweren Fällen sah ich bei dieser Behandlung unerwartet Besserung und Genesung eintreten. Die gleichzeitige Anwendung von Stimulantien unterstützt die Wirkung und verhindert eine allzuweit gehende Chininintoxication. Wir hatten Fiebernde, welche innerhalb 6—8 Tagen bis 30 Gramm Chinin verbrauchten und dazu täglich 3 Flaschen Wein tranken. Ein grosser Uebelstand ist, dass viele Kranke das salzsaure Salz absolut nicht vertragen, sondern gleich wieder herausbrechen; hier muss man zu kleinen Klystieren greifen und die Dosen noch höher nehmen."

Bemerkenswerth ist noch, dass bei den heftigen Wunderysipelen selbst die starken Gaben Chinin keinen Fieberabfall erzeugten, dass dagegen der Alkohol — nach Socin „nahmen solche Fiebernde mit dem besten Erfolg 250—300 Ccm. absoluten Alkohol (in der Form eines Gemisches von Sherry und Champagner) täglich zu sich" — hier mehr am Platz zu sein scheint. Mein College Busch hat das auf seiner Klinik bestätigt gefunden. Der Alkohol erzeugt einen entschiedenen Fieberabfall in schweren Fällen von Wunderysipel; und nun gelingt es, diesen durch bald nachher eingeführtes Chinin auf längere Zeit festzuhalten, was bekanntlich mit dem Alkohol allein nicht angeht*).

---

*) Beneke berichtet über vorzüglichen Erfolg „concentrirter Lösung von schwefelsaurem Chinin" äusserlich als Compressenflüssigkeit bei Hospitalbrand, nebst gleichzeitiger innerer Darreichung von Chinin und Mineralsäuren. Grosse gespaltene Hautlappen, die vollständig unterminirt waren, heilten mehrfach wieder an u. s. w. (Sitzungsber. d. Ges. zur Beförd. d. ges. Naturwissensch. Marburg 1871. S. 3).

Clever schreibt den Ausgang einer Noma in Genesung der äussern Application von Chinin (1 : 50 Wasser) zu. Die Anwendung wird als schmerzlos geschildert (Dorpater med. Zeitschr. I. S. 339—344).

Es ist das Verdienst von Liebermeister, in einer andern ihrem Ursprung und ihren Erscheinungen nach exquisit fauligen Krankheit, dem Chinin durchschlagend eine wichtige Rolle zugewiesen zu haben.

Die Anwendung grosser Dosen Chinin im Abdominaltyphus ist alt. In Deutschland wurde sie meines Wissens zuerst von Duvernoy beschrieben, der sie in Paris bei Bailly hatte kennen lernen*). Ihm folgte sein würtembergischer Landsmann Cless, der sich unter anderm folgendermassen ausdrückte**):

„Mit diesem Mittel wurde zu 2 Gran alle 2 Stunden, in dringlichen Fällen auch stündlich, ohne Berücksichtigung der Nebensymptome, wenn sie nicht unmittelbare Gefahr drohten, fortgefahren, bis das Fieber gänzlich aufgehört hatte, und die Kranken in völliger Reconvalescenz begriffen waren. Mehrere bekamen so im Verlauf ihrer Krankheit nach und nach im Ganzen 1 Unze schwefelsauren Chinins (= 30 Gramm) und darüber. Mir war es ein merkwürdiger Anblick, wie — anscheinend allen therapeutischen Regeln entgegengesetzt — die Kranken bei dickbelegter Zunge, bitterm Geschmack, heftigem Fieber, brennend heisser Haut, wilden Delirien oder bewusstlosem Sopor consequent nichts als das Chinin verschluckten, und ich jene Symptome, statt sich zu verschlimmern, endlich ganz schwinden sah, neben einem sehr günstigen Sterblichkeitsverhältniss."

Mit dem Heranbrechen der Wien-Prager Reaction gegen die alte Ueberflutung durch Arzneistoffe verschwand auch die Verordnung starker Gaben Chinin in dem genannten Fieber; ebenso wie man keine Notiz mehr nahm von der durch Currie u. A. längst erprobten Kaltwasserbehandlung. Die Kranken wurden jetzt einige Zeit hindurch *exspectativ* zu Tode befördert. Man wartete eben ab, wer es am längsten aus-

---

*) Würtemberg. med. Correspondenzblatt Bd. 5 (1835) No. 35 und 36. — Ferner: Das Fieber. Stuttgart 1856. S. 313.

**) Ueber Schleimfieberepidemieen. Stuttgart 1237. S. 128. (Citat nach Wenz.)

halte, der Mensch oder die Fieberhitze. Kleine Gaben Chinin einigemal als „Tonicum" tagüber mussten natürlich erfolglos bleiben. Erst Vogt in Bern (1859) und Wachsmuth in Dorpat (1863) kehrten zu der französischen Methode zurück, Letzterer bereits unterstützt von der mittlerweile durch Traube und v. Bärensprung eingeführten Thermometrie. Es bedarf keines Beweises, wie erst durch sie die ganze Medication des Typhus und anderer Fieberkrankheiten eine rationelle und fruchtbare geworden ist. Liebermeister prüfte dieselbe dann nach allen Richtungen hin und gelangte zu dem Urtheil *):

„So hoch ich den Werth der Kaltwasserbehandlung anschlage, und so entschieden ich es für ein Unrecht halten würde, einen schweren Fall von Abdominaltyphus, bei dem keine besondern Contraindicationen vorliegen, ohne energische Wärmeentziehungen zu behandeln, — wenn ich vor der schlimmen Alternative stände, entweder nur Wärmeentziehungen oder nur Chinin anwenden zu dürfen, so würde ich für die meisten Fälle das letztere wählen."

Die jüngste Arbeit über diesen Gegenstand stammt aus dem an Typhen stets reichen Münchener Krankenhause (31). Sie ist noch besonders dadurch interessant, dass sie den Nachweis für die günstige Einwirkung des Chinin auch im Anfang der Krankheit beibringt, was natürlich keineswegs von der Thatsache entkräftet wird, dass die antipyretische Wirkung in der zweiten Hälfte viel besser und öfter zu Stande kommt.

Einen coupirenden Einfluss auf den Typhusprozess in dem Sinne wie bei der Malariainfection hat das Chinin in den gebräuchlichen starken Gaben nicht. Es wirkt also, wie man sich ausdrückt, nicht spezifisch, sondern nur soweit lähmend auf die fauligen Fermente, dass sie ihren naturgemässen Ablauf unter geringerer

*) v. Ziemssen's Sammelwerk 1874. Bd. 2. S. 223.

Intensität der Zerstörungen vollziehen. Kaum brauche ich ausdrücklich zu erwähnen, dass auch hier pathogenetisch noch Alles zu thun ist. Die neuen Untersuchungen von Klein in London haben einen vielversprechenden Anfang dazu gemacht*).

Was den Erfolg des Chinin im Abdominaltyphus angeht, so gewann ich persönlich 1870/71 in einer Dependenz des Schlosses zu Compiègne, wo mir und den Hrn. Dr. Wahl und Lissauer (56) die Behandlung von 200 Kranken, unter denen 59 schwere Fälle, oblag, die Ueberzeugung: Da, wo das Chinin nichts Erhebliches leistet, hat man es entweder mit einer aussergewöhnlichen und complicirten Form dieser Erkrankung zu thun, oder die Administration des Mittels ist eine ungeschickte.

Nachtheile sah ich von der Methode — Abends 1,0—1,5 Chininsulfat mit Wasser und einigen Tropfen Salzsäure, je 2 Bäder im Tag von 15—20° R. und 15 Min. Dauer, gleich darnach ein Glas starker südlicher Wein — in keinem Falle. Man hat gesagt, Chinin disponire zu Darmblutungen. Das mag wohl geschehen, wenn das local irritirende schwer verdauliche Sulfat pulverförmig mit wenig Brunnenwasser

*) Zur Kenntniss der feinern Pathologie des Abdominaltyphus. Centralbl. f. d. med. W. 1874. 692 und 705.

Der hohe Werth des Calomel als Abortivmittel beim Typhus ist am ungezwungensten auf dessen antiseptische Kraft zurückzuführen, da es heute nicht mehr bezweifelt werden kann, dass das Calomel schon im Darm in den besser als fast alles Andere desinficirenden Sublimat verwandelt wird. Neutralisirung oder Schwächung des Giftes und Wegschaffen desselben durch die vermehrte Peristaltik, — so hat man die Erfolge der Abortivmethode wahrscheinlich zu deuten. Eine depletirende Einwirkung auf die Leber ist nach den bekannten Edinburger Versuchen mehr als zweifelhaft geworden.

in den kranken Darmkanal kommt. Ich sah nicht mehr solcher Blutungen, als dem günstigsten Maass entspricht *).

Ein Streit um Worte wäre es, wollte man festhalten, das Chinin wirke hier „nur als Antipyreticum.“ Gerade in der Aufnahme und Entfaltung fauliger Körper liegt ja die Ursache des Fiebers, wie seit den bahnbrechenden Versuchen von Panum (1856) übereinstimmend erkannt wurde. Wir dämpfen es durch vermehrte Wärmeabgabe (Kaltwasserbehandlung), oder durch verminderte Wärmeproduction, d. h. durch Eindämmen des gesteigerten Eiweisszerfalles mittels Chinin. Wirkte das Chinin nur symptomatisch durch Niederdrücken eines von dem Gewebezerfall unabhängigen Nervenzustandes **), so wäre paradox, warum es bei

*) Die Ziffer habe ich nicht mehr im Gedächtniss. Sie ist in den Acten des 2. Feldlazareths 8. A.-C. geblieben. Der Gesammteindruck jedoch auch über diesen Punkt ist mir ein ganz sicherer.

**) Dass auch vom Nervensystem aus Herabsetzung des Fiebers erfolgen kann, hat uns Manasseïn's Arbeit über den Einfluss des Schaukelns auf die Innenwärme gesunder und fiebernder Thiere, die in Watte eingehüllt oder in einem Kasten waren, dargethan (Pflüger's Arch. 1871. Bd. 4. S. 283). — Es schmälert nicht das Verdienst dieser wichtigen Experimente, dass man praktisch das früher schon erprobte. So schreibt G. F. Elliot im Brit. med. Journal 8. März 1872 p. 268 Folgendes; „*Swinging in Phthisis. — In the year 1785 Dr. Smith, F. R. S., tried the effect of swinging, on fourteen consumptive patients, at the Middlesex Hospital. It was practised twice a day for half an hour at a time. On two of the patients it seemed to have but little effect; in the remainder the pulse fell from eight to fifteen beats per minute. His conclusion is, „That the motion of swinging has often a very sensible and immediate operation on the heart and lungs, as it reduces the frequency of the pulse, lessens febrile heat, suspends or prevents coughing, and promotes expectoration.“ — Pamphlet, Lond., 1785.*“

einigen durchaus nicht persistenten Fiebern so ohne Wirkung bleibt. Es ist das z. B. die Febris recurrens. Näher liegt doch die Deutung, das Recurrensgift werde von ihm nicht afficirt, und daher das Ausbleiben des Erfolges. Auf diese Deutung weist uns auch die Thatsache hin, dass mikrochemisch die von Obermeier entdeckten und jetzt von allen Seiten bestätigten Recurrensspirillen, seien sie nun Ursache oder Wirkung der Krankheit, dem Chinin gegenüber sich indolent verhalten (66), während, wie man leicht constatiren kann, die Spirillen gewöhnlicher Pflanzenaufgüsse ungemein empfindlich dagegen sind *). Was dort im Menschen, hier in der Infusion als eigentliches infectiöses Gift mit und neben ihnen erzeugt wird, muss, als aus gleicher Quelle geboren, gleichen Charakters sein, das heisst, in dem einen Fall nicht, in dem andern äusserst empfindlich auf das Medicament reagiren.

Eine solche Differenz der Wirkung macht sich auch geltend zwischen dem fiebernden und dem gesunden Organismus. Dosen, die bei vielen Fieberzuständen deutlich und rasch den hohen Stand des Thermometers herabdrücken, sind ganz ohne oder nur von geringem Einfluss, wenn es sich um die normale Temperatur handelt **). Ausführlich hat Jürgensen diesen Gegenstand untersucht (65). Er bringt noch

*) Ich will gerne glauben, dass der Diphtheritispilz dem Chinin absolut widersteht, gerade so wie die Recurrensspirille. Oertel's Versuch aber (v. Ziemssen's Handbuch II. 649) beweist nichts, weil seine stärkern Lösungen von Chininsulfat freie Säure enthalten mussten und deshalb auf Pilzgebilde ganz anders einwirken konnten, als neutral oder basisch reagirende Lösungen. Vgl. Virch. Arch. Bd. 46. S. 73—78, wo ich den ausführlichen Nachweis für diesen wesentlichen Unterschied beibringe.

**) Liebermeister, Arch. f. klin. Med. III. 597.

folgende weitere Sätze bei: 1) Nach der Einverleibung grösserer Mengen von Chinin hat die Temperatur des gesunden Menschen das Bestreben, nach dem Typus der geraden Linie zu verlaufen. 2) An Chinintagen steigt die Körperwärme durch Arbeit weniger hoch und sinkt rascher nach Vollendung der Arbeit zur Norm zurück. — Beide Sätze beziehen sich selbstredend auf Gaben, welche bei der betreffenden Versuchsperson noch kein subjectives Uebelbefinden hervorriefen und auch ausserdem die Pulsfrequenz unverändert liessen.

Kerner fand, dass schon mässige Gaben das Ansteigen der Körperwärme bei Muskelthätigkeit hemmten und den Schweiss trotz der Sommerhitze verminderten oder ganz unterdrückten.

Wie man sieht, ist es unrichtig, dem Chinin den wärmeerniedrigenden Einfluss beim Gesunden ganz abzusprechen. Weniger leicht dürfte der Grund des deutlichen Unterschiedes beim gesunden und kranken Menschen umfassend festzustellen sein. Aus den bis jetzt eruirten experimentellen Thatsachen bietet sich uns vorläufig folgende Deutung dar:

Das Protoplasma gesunder wärmebildender Gewebe reagirt auf Chinin mit einer geringern Production von Stickstoffexcreten — wie wir später sehen werden — und in Folge dessen nothwendig mit einem geringern Quantum freiwerdender Wärme. Tritt in die gesunden Gewebe ein Irritament ein, was wie z. B. in den putriden Fiebern, ihre Thätigkeit krankhaft steigert, so wird nicht nur das stoffumsetzende Gewebe an und für sich, sondern vielfach auch dies Irritament vom Chinin herabgestimmt. Der Ausschlag nach der therapeutischen Seite hin muss grösser sein, weil es auch die Thätigkeit der kranken Zellen dem gesunden Zustand gegenüber gewesen ist. Er muss leichter zur

Geltung kommen, weil das Medicament auf einen zweiten Factor der Wärmebildung, das septische Agens, trifft, zu welchem es im Allgemeinen sich als starker Antagonist verhält.

Gehe ich über vom gesunden und fiebernden zum todten Organismus, so bietet auch er uns Belehrendes für eine Theorie der Chininwirkung dar. In drei experimentellen Fällen bei grossen Hunden hatte ich Gelegenheit, die postmortale Temperatursteigerung unter dem Einfluss vorher beigebrachter Chiningaben zu beobachten (25). Wie wohl allgemein angenommen, rührt sie her von der einstweiligen Fortdauer chemischer Prozesse im Innern bei gleichzeitigem erheblichem Sinken der Wärmeabfuhr in der Haut. Besonders stark (1—2° C.) tritt sie auf, wenn grosse Thiere mit getrenntem Rückenmark im Wärmekasten verenden.

In jenen drei Fällen nun blieb sie zweimal auf einer evident niedrigen Stufe (0,3 und 0,4) und war einmal, wo nicht augenblicklich gemessen wurde, in der jedenfalls kurzen Zeit von 10 Min. beendet. Die Bedingungen waren stets äusserst günstig für ihr Zustandekommen und ihre lange Dauer.

Es weist dieses postmortale Ergebniss, wobei alle Nerven- und Herzwirkung ausgeschlossen ist, deutlich hin auf die rein chemischen Vorgänge als den Angriffspunkt des Chinin. Bestärkt wird diese Auffassung durch die geringe Intensität der putriden Zersetzungen in den Cadavern, die bekanntermassen gerade unter den angezogenen Verhältnissen eine sehr hohe hätte sein müssen.

IV.

Blut. — Eiweiss. — Harnstickstoff. — Kohlensäure.

Von den wichtigen Theilen des Thierkörpers war in meinen und den spätern Versuchen einer der vornehmsten, das Hämoglobin, bis auf einen gelegentlichen Versuch, den Kerner bestätigte, leer ausgegangen. Junge Warmblüter, denen wir Chinin in starker, aber nicht tödtender Gabe einverleibt hatten, boten an ihrem frisch gelassenen Blut eine verminderte Oxydationseinwirkung auf empfindliches Guajakharz dar. Die sogenannte Ozonreaction beim Hämoglobin durch Einwirkung des Chinin direct zu hemmen, gelang nicht.

Und dennoch, auch gegenüber dem Sauerstoffträger verhält das vielbegabte Alkaloid sich nicht indifferent. Unter der Leitung von Zuntz wurde die Frage experimentell geprüft, ob dem Chinin ein Einfluss auf die Säurebildung im Blut zukomme*). Diese Säuerung geschieht auch, wie das aus verschiedenen Thatsachen geschlossen werden muss, während des Lebens. Sie ist ein exquisirter Oxydationsvorgang, dessen Producte fortwährend dem ferneren Stoffwechsel anheimfallen. Ist es möglich, ihn durch ein sonst unschädliches Agens einzudämmen, so erschliesst sich aus dieser Thatsache eine weitere kräftige Stütze für

*) Vgl. Schulte's Dissert. unter 5).

die humorale, vom Nervensystem unabhängige Auffassung der fieberwidrigen Chininwirkung.

Das Resultat entsprach der Erwartung. Besonders trat dies hervor bei einem Versuch, der mit aller Sorgfalt angestellt, den Einwurf absolut ausschliesst, man habe es bei jener Säuerung und ihrem Eindämmen einfach mit dem Anfang der Putrescenz des gelassenen Blutes zu thun (32).

Zum vollen Verständniss dieses Experimentes ist zu bemerken, dass nach den ausführlichen Untersuchungen von Zuntz*) der bei weitem grösste Theil der Säurebildung in den wenigen Minuten geschieht, die zwischen der Entleerung des Blutes aus der Arterie und der Titrirung liegen. Auffangen desselben in einer Kältemischung von Eis und Glaubersalz und Titriren in derselben beschränkt jene Säuerung auf ein Minimum. Ein solches Präparat diente als Maasstab. Seine Alkalescenz wurde bestimmt. Ein zweites Präparat aus der nämlichen Arterie in dem nämlichen Augenblick entnommen wurde mit 1 : 280 neutralem salzsauren Chinin versetzt und dann unter möglichst günstige Bedingungen der Säuerung gebracht — 2 Stunden Stehen bei 40° C. Die nunmehr vorgenommene Titrirung ergab eine Abnahme der Alkalescenz um eine verschwindend kleine Ziffer. Ganz anders eine dritte Blutmenge, die nur mit etwas Glaubersalz unter den nämlichen Verhältnissen digerirt worden war. Sie hatte nach jenen 2 Stunden fast die Hälfte ihrer Alkalescenz verloren.

---

*) Zur Kenntniss des Stoffwechsels im Blut. Centralblatt 1867. S. 802. — Ich verweise ganz ausdrücklich auf diesen Punkt, da bei Beurtheilung des Versuches fast allgemein die Hauptsache für das richtige Verständniss übersehen wurde.

Weitere Versuche von mir und einigen Schülern wiesen sodann einen andern direct hemmenden Einfluss auf einen Oxydationsvorgang nach, der durch die Anwesenheit von Hämoglobin zu Stande kommt.

Bringt man ozonhaltiges Terpenthinöl zu einer alkoholischen Guajaklösung, so tritt die bekannte Oxydation spät ein; sie zeigt sich fast augenblicklich, sobald man einen Tropfen Blutes oder einer wässrigen Lösung von Hämoglobinkrystallen zusetzt. Diese sog Sauerstoffübertragung, welche der Blutfarbstoff veranlasst, erfolgt aber nicht oder doch deutlich verlangsamt, wenn man ohne spectroskopische Aenderung des Hämoglobin ein neutrales Chininsalz mit dem Blut zusammen hinzufügte. Noch bei einem Verhältniss des Alkaloids zu der ganzen Flüssigkeit von 1 : 20,000 konnte ich den hemmenden Einfluss constatiren. Für die Anwendung des ganzen Versuchs auf den Indigo als Indicator der Oxydation gilt das Nämliche. In beiden Fällen äussert ferner das Chinin seinen depressorischen Einfluss nur dann, wenn Hämoglobin zugegen ist.

Rossbach führte in einer zweiten Arbeit (64) diese Einwirkung des Chinin auf folgenden Grund zurück: „Das Chinin, indem es die Eigenschaft des Hämoglobin als Sauerstoffträger nicht verändert, bindet nur das Gas fester an den Farbstoff und lässt es nicht so leicht an andere Körper übertreten. Auch den andern officinellen Alkaloiden kommt diese Eigenschaft mehr oder weniger stark zu.“ Bei ihnen ergibt sich jedoch keine praktische Bedeutung dieser Thatsache, da sie als heftige Gifte für gewisse Nervencentren in zu minimaler Verdünnung auf das Blut einwirken. Nur für das Cinchonin gilt das Nämliche.

Die Versuche von Bonwetsch (48) thaten dar, dass durch Chinin die Bildung reducirender Substanzen

im Blut verzögert wird. Es ist das wahrscheinlich nur als eine antiseptische Wirkung aufzufassen. Dagegen in einer Mischung von Blut, weinsaurem Zinnoxydul-Natrium und Chinin beschleunigte sich durch die Anwesenheit des letztern die Reduction des Oxyhämoglobin. Aus diesem Verhalten, das durch Rossbach bestätigt wurde, ist vorläufig ein weitergehender Schluss nicht zu ziehen. Das Ergebniss widerspricht Allem, was sonst am lebenden und todten Blut constatirt wurde, und demgemäss muss man glauben, dass die Anwesenheit des fremden Metalls und der fremden Säure Bedingungen ganz heterogener Art geschaffen hat. Wir haben hier vielleicht ein ähnliches Paradoxon vor uns, wie bei der Begünstigung des Schimmelwachsthums durch Chinin (vgl. S. 11), und wie dieses mag es später seine befriedigende Lösung finden*).

Was Manasseïn über den Einfluss antipyretischer Mittel auf die rothen Blutkörperchen darthat (46), schliesst sich den von Zuntz, mir und Rossbach erhaltenen Thatsachen an. Er mass die Dimensionen jener Gebilde und fand, dass sie bei den verschiedensten Thierspecies im Fieber sich nach Länge und Breite deutlich verkleinern. Brachte er nun die Thiere unter den Einfluss einer das Leben noch nicht gefährdenden Quantität antipyretischer Agentien — Chinin, Alkohol Blausäure, Kälte —, so sank die Körperwärme, und

*) Bei einem andern Metall, dem Eisen, hatte ich früher schon gelegentlich Folgendes gesehen: 10 Ccm. Lösung von $FeCl_2$ wurden mit 100 Wasser gemischt. Die eine Hälfte erhält etwas Kochsalzlösung, die andere eine gleichwerthige Lösung von neutralem salzsaurem Chinin. In letzterer bildet sich beim Stehen an der Luft viel eher Oxydhydrat als in der ersten. — Der Schutz vor Oxydationen, welcher bei manchen organischen Substanzen so deutlich ist, scheint also bei Metallen in sein Gegentheil sich zu verkehren.

die Blutkörperchen nahmen wieder ihre frühern Dimensionen an. Aus dem Umstand, dass im lebenden Thier und im entleerten Blut der Zutritt von Sauerstoff die Blutkörperchen ebenfalls vergrössert, ist Manasseïn zu dem Schluss geneigt, jene Agentien behinderten die im Fieber gesteigerte Abgabe des Gases an die Gewebe in unmittelbarer Weise. Das Chinin also bände den Sauerstoff fester an das Hämoglobin heran.

Ziemlich allgemein ist die Annahme, dass die rothen Blutkörperchen aus den weissen — in den Organen, nicht mehr im Kreislauf — hervorgehen. Man schloss nun weiter, weil das Chinin den weissen feindlich sei, so müsse es allmählich chlorotische Zustände hervorrufen. Das aber entspreche den therapeutischen Thatsachen nicht, mithin werde auch die Vorbedingung zweifelhaft.

Dieses Argument ruht auf schwacher Unterlage. Einiges Nachdenken hätte Folgendes lehren müssen:

Solche Gaben Chinin dem Körper einzuverleiben, die alle farblosen Zellen lahm legten, sind wir nicht im Stande. Das wäre, wie Kerner sagt*), ein fürchterliches Heilverfahren. Was wir wollen und auch können, ist die Abschwächung ihrer Zahl und ihrer Energie. Es sind nun gerade meist derartige Krankheiten, welche eine andauernde Chininmedication verlangen, in denen acute Hyperplasie der Lymphdrüsen-Organe besteht. Setzen wir diese herab, so wird wegen der Einschränkung, die Herz und Medulla oblongata **) in der Dosirung gebieten, höchstens die Ziffer des normalen Verhaltens,

*) Pflüg. Arch. Bd. 7, S. 124.

**) H. Heubach fand, dass beide Organe gleichmässig von giftigen Dosen getroffen werden. Künstliche Respiration schiebt den Herztod auf, kann ihn jedoch nicht verhindern.

ausserdem das Schwächen der Auswanderung, der Temperaturabfall u. s. w. erreicht. Damit können wir aber auch wohl in vielen Fällen Genügendes leisten. Wie es Jemanden ergeht, der gesunden Leibes um des Experimentes willen oder aus Liebhaberei längere Zeit hindurch starke Gaben Chinin aufnimmt, das wissen wir eben noch nicht. Ganz möglich, dass bei ihm obiges Raisonnement mit Ausgang in Chlorose zutrifft.

Zu den Elementar-Versuchen, welche über Beziehungen des Chinin zu einzelnen Theilen des Organismus uns Aufschluss geben, gehören auch die von Rossbach betreff des Eiweisses. Er benutzte das vom Huhn, von der Muskelflüssigkeit des Ochsen und vom Blutserum und erhielt folgende Resultate:

Die stark verdünnten wasserklaren Lösungen wurden auf Zusatz des Chinin beim Erwärmen in bedeutend tiefern Temperaturen getrübt, als dieselben Lösungen ohne Alkaloid. Solche Lösungen, die wegen hoher Verdünnung mit Wasser beim Kochen keine Trübung mehr darboten, trübten sich bei 60° C., sobald einige Milligramm des Alkaloidsalzes hinzukamen. Bei den auch nur mit Decimilligrammen des Chinin versetzten Lösungen war die Intensität der Coagulation viel stärker, als bei den gleichen freien Präparaten.

Mit kochendem Wasser wurde der erhaltene Niederschlag nun so lange ausgewaschen, bis das Filtrat keine Alkaloidreaction mehr gab. Es zeigte sich, dass Chinin an dem Eiweiss festhaftete. Ursache davon scheint direct chemische Bindung zu sein, denn eine solche Alkaloid-Eiweisslösung besass keine Einwirkung auf frisches Eiweiss.

Nach Gorup-Besanez erleidet Albumin durch

Ozon eine wichtige Umgestaltung. Leitet man ozonhaltige Luft durch eine klare wässrige Lösung, so erhält man eine schwach sauer reagirende Flüssigkeit, welche filtrirt beim Kochen klar bleibt und weder durch Säuren noch durch Metallsalze (mit Ausnahme von basischem Bleiacetat) gefällt wird. Es tritt also eine Art Peptonisirung ein.

Das ändert sich nach Rossbach wesentlich, wenn dem Eiweiss vorher Alkaloidsalze zugesetzt werden*). Sie nehmen dem Albumin seine Affinität zum Ozon. Schon nach geringem Säurezusatz coagulirt es, ebenso bei der gewöhnlichen Temperatur. Der active Sauerstoff kann dann die obige Metamorphose nicht ausführen, wie ohne Gegenwart der Alkaloide.

Ich habe diese Dinge S. 14 schon berührt, wo ich von den Beziehungen der belebten Zellsubstanz zum Chinin sprach. Hier komme ich darauf zurück, weil sie uns zu einer weitern Vorstellung darüber hinleiten, warum die Eiweisskörper, das Hämoglobin mit einbegriffen, durch Chinin vor zu rascher Umsetzung und Verbrennung im Organismus geschützt werden können. Nicht nur das Aufhalten der Entfaltung deletärer Fermente, sondern auch das unmittelbare Eindämmen der durch solche Fermente gesteigerten Activität des Sauerstoffs (Schönbein, M. Traube u. A.) käme beim Deuten der antipyretischen Wirkung des Chinin wohl in Betracht. Die Zellsubstanz würde an und für sich

---

*) Speziell dieser Versuch wurde nur mit Strychnin und Morphin angestellt. Ich habe jedoch früher schon gezeigt (9, 16, 32), dass die gebräuchlichen Alkaloide in solchen Reactionen einander sehr ähnlich sind, und Rossbach hat dies für die ganze Reihe seiner Untersuchungen derart bestätigt, dass wir, was Strychnin und das sonst stets schwächer als Chinin wirkende Morphin hier thun, mit diesem einfachen Vorbehalt auf das Chinin übertragen dürfen.

widerstandsfähiger gegen den Einfluss des Gases, und das Chinin erschiene so als wirkliches *Roborans*, wie die alte Medicin es gern bezeichnete *).

Nach heutiger Auffassung geschieht in den Geweben die Hauptsache der Oxydationen. Der Stickstoff des Harns und die Kohlensäure der Ausathmungsluft sind die hervorragenden Producte dieser innern oder Zellenathmung.

Ueber die Einwirkung des Chinin auf das erstere Excret besitzen wir seit längerer Zeit einige treffliche Untersuchungen. Ihre Resultate sind kurz diese:

H. Ranke fand beim gesunden Menschen nach Darreichung von 1,2 Chininsulfat ein Sinken der Harnsäureausscheidung um etwas über 20 %. Diese Verminderung währte ungefähr 48 Stunden. Sie beruhte nicht auf gehemmter Ausscheidung, sondern auf verringerter Bildung. (In der lienalen Leukämie und beim intermittirenden Fieber constatirte der nämliche Autor eine Vermehrung, die dort bedeutend genannt wird.) — Kerner selbst nahm bei normalem Befinden 1,6 Chininhydrochlorat und bestimmte die sämmtlichen stickstoffhaltigen Excrete des Harns. Ihre Gesammtabnahme betrug 24 %. Die Schwefelsäure, welche jedenfalls zum grössten Theil ein Derivat der Eiweisskörper

*) Rossbach knüpfte an seine Untersuchungen theoretische Betrachtungen, die im Ganzen sagen: Die Alkaloide wirken giftig oder je nach Dosis und Umständen therapeutisch, weil sie unzerstört durch den Körper gehend Affinitäten zu einzelnen Organen feinster Structur haben und diese chemisch alteriren. Grad und Art der Affinität sind verschieden, woraus eine Verschiedenheit der Wirkung folgt. — Buchheim hat ganz ähnliche Ansichten entwickelt. („Ueber die Einwirkung der Arzneimittel und Gifte auf das Nervensystem." Arch. d. Heilkunde XI. 209.)

ist, verminderte sich um 39 %, während die Wassermenge des Harns etwas gestiegen war. — Zuntz erhielt, nachdem er 1,8 Chininhydrochlorat in drei Dosen ziemlich rasch nacheinander aufgenommen hatte, eine Verminderung des Harnstoffs um 39 %. Es ist dies das Resultat des Mittels aus 3 Normaltagen und 4 folgenden Tagen, bis zu deren Ende das Chinin sich noch im Harn zeigte. — v. Boeck constatirte am Hund nach Gaben, die das gesunde Befinden äusserlich ganz intact liessen, eine Abnahme des Harnstoffs um 13, der Kynurensäure um 31,5 % *).

Von dem zweiten wichtigen Factor, der Kohlensäure, war nichts bekannt. G. Strassburg unternahm in meinem Laboratorium die Untersuchung dieser Frage, mit Benutzung eines in ein paar Nebendingen modificirten Zuntz-Röhrig'schen Respirationsapparates. Es zeigte sich:

Weder bei fieberfreien noch bei fiebernden Kaninchen nimmt die ausgeathmete Kohlensäure ab durch solche ungiftige Chiningaben, welche, auf den Menschen von etwa 60 Kilo zu 2,0 Gramm berechnet, ganz deutliche Temperaturerniedrigung bedingten.

Dieses Ergebniss harmonirt sehr gut mit der in neuerer Zeit mehrfach erhärteten Behauptung, dass im Fieber nur der Stickstoff, nicht aber die ausgeathmete Kohlensäure sich vermehrt zeige. Zudem weist es darauf hin — soweit der Vergleich für den Menschen hier zulässig ist —, die Angriffspunkte des gewebe-

*) Ueber die schwankenden Resultate von Unruh vgl. Virch. Archiv Bd. 51. S. 26. — Die von Böcker und Köster (Med. Ztg. Russlands. 1860. 37) sind gemäss dem einzigen Referat (von Clarus), das über sie vorliegt, ohne alle Bedeutung (vgl. Canstatts Berichte für 1860. V. S. 130). Und in diesem selbst ist nicht einmal die Dosis des genommenen Chinin angegeben.

schützenden Alkaloids nicht in dem überwiegenden Complex der quergestreiften Musculatur zu suchen; denn nicht der Harnstickstoff, sondern die Athmungskohlensäure ist deren Haupterzeugniss*). Jene Zellen also, in denen vorzugsweise Eiweiss umgesetzt wird, sind dem Einfluss des Chinin unterworfen. Die Untersuchungen Strassburg's und der vor ihm betreff des Stickstoffs angeführten Experimentatoren geben zusammen diesen Schluss**).

*) Vgl. Zuntz und Röhrig, Pflüg. Arch. IV. 57. — Ferner die Arbeiten von Voit, Fick und Wislicenus u. A.

**) Durch die Güte der Verfasser erhalte ich während des Druckes dieser Zeilen den Aufsatz: „v. Boeck und Bauer, Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Thieren." Zeitschr. f. Biologie. 1874. S. 336. — Es ist mir eben noch möglich, folgende Sätze der interessanten Arbeit hier wiederzugeben:

Das Chinin vermindert in mässigen Gaben die Ausscheidung von Kohlensäure sowie die Aufnahme von Sauerstoff durch seine Einwirkung auf die Zellen und die dadurch verminderte Zersetzung des Eiweisses. Am wahrscheinlichsten ist, dass die geringere Kohlensäureausscheidung von der geringern Eiweisszersetzung herrührt; es liess sich jedoch mit Sicherheit nicht entscheiden, ob nicht auch die stickstofflose Substanz dabei in kleinerer Quantität der Zersetzung anheimfällt. Das Verhältniss der Sauerstoffaufnahme gegenüber der Kohlensäureabgabe ist im Vergleich zum Normalzustand nicht wesentlich geändert. Bei toxischen Gaben entsteht Vermehrung der Kohlensäure in Folge der Erregung von Krämpfen.

Als Versuchsthiere dienten Hunde und Katzen, die auch hier vor Kaninchen entschiedene Vorzüge darbieten. Die Temperaturverhältnisse der Objecte vor und nach Chinindarreichung sind leider nicht aufgeführt. Die Gase wurden in einem von Voit construirten Respirationsapparat in dessen Laboratorium bestimmt.

Ich constatire, dass in den drei Experimenten mit starken, aber nicht giftigen Dosen das Minus der Kohlensäure sich nur auf ungefähr 8, 14 und 5 Procent belief, und dass die Münchener Autoren dasselbe nur aus dem verminderten Eiweisszerfall herleiten konnten.

V.

Praktisch ärztliche Ergebnisse.

Aus Veranlassung der verschiedenen theoretischen Arbeiten über das Chinin wurden mehrfache nicht unwichtige Erfahrungen nebenher gesammelt. Ich habe hier zunächst der therapeutischen von Helmholtz zu gedenken (19), die sich unmittelbar meinen Versuchen über Antizymose anschloss und darum auch mit ihrer Fortsetzung veröffentlicht werden durfte. Sie betrifft die Radicalkur eines „Heufiebers" durch Chinin und war bis dahin die erste und einzige exacte Untersuchung*) über den dunkeln Gegenstand. Aus Meisterhand kommend, war sie mir doppelt schätzbar. Die Jahresperiodicität des Erkrankens, das Vorhandensein mikroskopischer aussergewöhnlicher Parasiten im Nasensecret, die Steigerung des Reizes in der Wärme hatten Helmholtz auf die locale Anwendung des Chinin als Antiparasiticum hingewiesen.

Später hat Frickhöffer in Schwalbach mir einen zweiten Fall von anscheinender Heilung zur Publication

---

*) Blackley's Citat und Urtheil über dieselbe, die er nur von Hörensagen kennt, ist höchst incorrect (s. dessen Schrift 1873, London, S. 38), wie schon ein oberflächlicher Vergleich mit dem Original zur Genüge darthut.

überlassen (25). Busch in Bonn autorisirt mich zu sagen, dass er zwei Fälle von typischem Sommerkatarrh vermittels der Chinininjectionen geheilt habe; ein dritter habe wegen des heftigen Brennens, was ihm die Lösung in der Nase verursachte, die Kur nicht durchgeführt*). Man bedient sich wohl am Besten einer lauwarmen Lösung von $^1/_6-^1/_8$ %, die man in ruhigem Strahl — damit nichts in die sehr empfindliche Paukenhöhle geräth — aus der dicken stumpfen Spitze eines Irrigators zu der einen Nasenöffnung ein, zu der andern ausfliessen lässt.

Pathogenese und Therapie des Heufiebers können nur auf dem von Helmholtz eingeschlagenen Weg der Untersuchung zur Klarheit gelangen. Es würde

*) Aus Hamburg schreibt mir Hr. Dr. Unna über einen Fall aus 1874, wegen dessen Behandlung ich um einige Informationen angegangen worden war: „L. ist 34 Jahre alt, bis auf Neigung zu Katarrhen stets gesund, leidet seit 13 Jahren am Heufieber, das ihn also seitdem in jedem Jahr, Anfang Juni, mit Eintritt der Wärme befiel, 5—6 Wochen dauerte. und ihn hauptsächlich durch die asthmatischen Anfälle quälte, die nach den Mahlzeiten und in der Nacht sich einstellten. Das Chinin als Injection hat das Uebel weder vollständig verscheucht. noch abgekürzt; aber es hat den Patienten enorm erleichtert und das Fortschreiten auf die Respirationsorgane entschieden verhindert, so dass die asthmatischen Anfälle nicht wiederkehrten. Patient gebrauchte das Mittel nicht, wenn es kühl war, sondern nur in der Wärme und wenn der heftige Schnupfen sich zeigte." — Mittheilung eines Patienten selbst von *perfect success* durch Injection drei- oder viermal täglich von Chinin 1 : 500 bei einem ebenfalls alten Falle findet sich Lancet, 15. Aug, 1874, S. 259. Nach 5 Tagen konnte die Medication ganz ausgesetzt werden, obgleich mitten in der Heuzeit und in einer Wiesengegend. Ich führe Letzteres mit an wegen der alten Hypothese von den Emanationen frischen Heues als der Ursache des typischen Katarrhs. Gegenüber den vielen Fällen bei ächten Städtern, die kaum jemals Heu riechen, lässt sic sich wohl nicht halten.

sich dabei herausstellen, ob die Ursache stets die nämliche oder eine mehrfache ist. Gegen letzteres ist nichts einzuwenden; vielleicht einmal also Parasiten mit selbständiger Bewegung, andermal (wie Blackley behauptet), irritirender „Pollenstaub der Gräser und Cerealien". Beim Aufsuchen der Helmholtz'schen Parasiten führt nur die Anwendung stärkster Vergrösserung zum Ziele. Blackleys negativer Befund (S. 39) ist darum vorläufig ohne Bedeutung.

Dass die Krankheit nicht local geheilt werden könne, weil dabei auch Asthma in den tiefern Luftwegen sich äussere, ist ein hinfälliger Einwand, denn das Heuasthma ist eine Reflexerscheinung von der heftig gereizten Nasen- und Pharynxschleimhaut her.

Zur Zeit jener ersten Untersuchungen versah ich noch das pädiatrische Ambulatorium der Universität. Von der Thatsache ausgehend, dass dem Keuchhusten ein ansteckender Infectionsprozess, wahrscheinlich localer Art, zu Grund liege, versuchte ich kräftige und consequente Gaben Chinin in dieser so hartnäckigen und auf die Dauer bedrohlichen Erkrankung. Der Erfolg entsprach meinen Erwartungen. Eine ganze Reihe späterer Publicationen (51, 52, 70—74) bestätigte die erste Mittheilung. Nur meine Deutung des therapeutischen Vorgangs als eines ganz örtlichen wurde durch die Angabe unsicher gemacht, dass auch in Klystierform dem Chinin auffällig mildernde Einwirkung beim Keuchhusten zukomme. Es wird Sache weiterer Untersuchungen sein, das Richtige zu treffen. Soviel ist gewiss: das Chinin versagt — einzelne Fälle natürlich auch hier ausgenommen — in der Pertussis nur dann, wenn man es unzweckmässig administrirt oder wenn besondere Complicationen vorliegen. Allerdings darf eine so prompte Wirkung wie etwa in der

Intermittens nicht erwartet werden. Die Pertussis wird vom Chinin nur in eine milde Form übergeführt, deren Abstand aber von dem vorhergegangenen Charakter des Krankseins sehr erfreulich auffällt. Will man sich von der Thatsache des günstigen Chinineinflusses überzeugen, so braucht man nur einige Tage auszusetzen oder von den Kindern der nämlichen Familie eines ganz ohne das Medicament zu lassen.

Man gebe *pro dosi*, am besten einmal des Abends, soviel Decigramme salzsaures Chinin, als das Kind Jahre zählt, entweder in einfacher Lösung oder in Oblate*). Von der Richtigkeit meiner Anschauungen über den Gegenstand im Allgemeinen habe ich mich vor Kurzem in zwei Fällen der eigenen Familie (im Alter von 1 und von 6 Jahren) wieder überzeugt.

Die durchschlagenden Erfahrungen Liebermeisters im Abdominaltyphus zusammen mit der von mir begründeten Charakteristik des Chinin als eines Alkaloides, das in entsprechender Gabe der Colliquation acut infectiöser Zustände, ferner der Eiterbildung entgegen zu treten befähigt sei, veranlassten seine Anwendung in Masern, Scharlach, acuter und chronischer Pneumonie nach ähnlicher Methode, wie sie bei dem Typhus als die zweckmässigste ausgefunden worden war. Ich selbst hatte theoretisch auf eine solche Verwerthung hingewiesen (13). Besonders die acute fieberhafte Bronchitis des kindlichen Alters war mir als ein sehr dankenswerthes Feld für das Chinin erschienen.

Unter mehrern andern Aerzten und Klinikern führte Hagenbach in Basel am dortigen Kinder-

*) Wie Henke (73) seine kleinen Patienten zu einer ausdauernden Inhalation des bittern Stoffes brachte, ist mir nicht ganz verständlich, obschon ich nicht daran zweifeln will.

spital die Sache systematisch durch (59) und kam zu dem Schluss, dass mit Chinin in passender Gabe und Form die genannten und einige andere Fieberkrankheiten des kindlichen Alters ebenso gute Resultate geben, als der gewöhnliche Abdominaltyphus*). Wenn andere Autoren weniger zufrieden waren, so lag das nicht am Medicament, sondern an ihnen. Wer heute noch das Chinin zu den giftigen Alkaloiden rechnet, thut freilich besser, auch ohne dasselbe fertig zu werden. Viele Wege führen nach Rom; es kommt nur darauf an, welches der kürzeste und sicherste ist. Hagenbach gab *pro dosi*, meist einmal in 24 Stunden, bei Kindern von

1—2	Jahren	zwischen	0,3—1,0
3—5	,,	,,	0,6—1,0
6—10	,,	,,	0,6—1,3
11—15	,,	,,	0,6—2,0.

In 105 derartiger Einzelbeobachtungen wurde keinmal ausser dem gewöhnlichen Chininrausch irgend ein schlimmes Symptom wahrgenommen. Die Gabe von 2,0 Gramm war in schweren Erkrankungen der ältern Kinder die häufigste, weil es sich herausstellte, dass nur sie einen mehr als rasch vorübergehenden Erfolg hatte.

Ganz Aehnliches melden die Berichte von A. Ladendorf über den Werth des Chinin bei den Pocken (82). Zur Charakteristik seiner akademischen Schrift habe ich zu bemerken, dass dieselbe niedergeschrieben wurde, nachdem der Autor bereits als praktischer Arzt fungirt hatte, und nachdem ein reiches Material von französichen Kriegsgefangenen und von mecklenburgischen

*) Vgl. auch Thomas über Scharlachtherapie in v. Ziemssen's Handbuch 1874, II. 2. 287.

Landbewohnern unter seinen Händen gewesen. Es heisst S. 41, mit einigen unwesentlichen Kürzungen:

„Das Chinin übt in manchen Fällen variolöser Erkrankung, wenn es im Stadium prodromorum oder während der Papelbildung in grossen Dosen bis zur Allgemeinintoxication gegeben wird, einen modificirenden, eventuell coupirenden Einfluss auf den Pockenprozess aus, der sich bald mehr, bald weniger derartig geltend macht, dass die Papeln entweder gänzlich schwinden unter Zurücklassung von braunen petechienähnlichen Flecken, die allmälig erblassen, oder dass sie, die Form von Knötchen bewahrend, sich auffallend schnell mit Schorfen bedecken und weit eher zur vollständigen Heilung gelangen. Im Durchschnitt scheint der Prozess bis zum vollkommenen Ablauf für das blosse Auge vier Tage zu erfordern. Es tritt dieser Erfolg nicht in allen Fällen ein, doch lässt sich aus den bisherigen Beobachtungen nicht angeben, welche Momente denselben hintanhalten. Ausgeschlossen bleiben, wie schon früher angedeutet, alle Fälle, in denen es bereits zur Pustelbildung gekommen ist, in denen das Chinin nur seinen antipyretischen Einfluss ausübt. Vielleicht hängt der Erfolg auch von der Beschaffenheit der Magenschleimhaut ab, als dadurch die Quantität des resorbirten Chinins bedingt ist."

Und S. 37:

„Den Vorwurf der Einseitigkeit in dem therapeutischen Handeln brauche ich, wenn er auch erhoben werden sollte, wohl nicht zurückzuweisen. Ich hatte Gelegenheit, an etwa 700 Fällen von Variola die Erfolglosigkeit der gebräuchlichen therapeutischen Eingriffe zu beobachten, hatte gesehen, dass in jedem Fall von Variola confluens, ja oft nur von einfacher Variola corymbosa, die durchaus zu keinen Befürchtungen Veranlassung gaben, die betreffenden Kranken, sobald sich nur in der Umgebung der Pusteln oder in deren Gewebe Spuren von Hämorrhagien zeigten, fast unbedingt verloren waren, und war oft durch den jähen, rapiden Eintritt des Todes überrascht; und ich hatte anderseits, seitdem von dem Chinin ein ausgedehnterer Gebrauch gemacht wurde, niemals diese übeln Zufälle gesehen, und hatte mehrfach die Entwicklung des Exanthems verhindern können und hatte sogar einen Kranken mit intensiver V. haemorrhagica, die nach Aller Urtheil schon am dritten bis fünften Tage tödtlich endet, acht Tage hindurch am Leben erhalten."

Ich citire etwas ausführlich, weil es mir fraglich erscheint, ob die akademische Gelegenheitsschrift anderweitige Publication finden wird. Mehrere Aerzte ausserhalb und in Deutschland machten ähnliche Angaben*). Ihnen gegenüber sagt Curschmann**), er könne nach einer grössern Zahl von Versuchen nicht bestätigen, dass grosse Dosen Chinin in bestimmter Weise während des Initialstadiums gereicht, im Stande seien, die Krankheit abzuschneiden oder deren Verlauf zu mildern. Demnach lässt sich die Angelegenheit noch nicht als spruchreif betrachten.

Es ist wohl denkbar, dass der frische Infectionsstoff der Pocken ähnlich widerstandsfähig gegen Chinin auftritt, wie der des Recurrens-Fiebers oder der epidemischen Meningitis ***). Die Erwartung einiger frühern

*) Briquet sagt 1855, S. 445: „*Connaissant la faculté qu'a le quinquina de troubler les synergies morbides, quelques personnes ont pensé qu'avec de hautes doses de ce médicament, on pourrait modérer dans la variole l'intensité de l'éruption. Monro et Sydenham paraissent avoir eu cette idée, et je la regarde comme très-fondée.*" — Vgl. ferner: Berlin. klin. Wochenschrift 1872, S. 176 u. 557. 1873, S. 221.

**) Bei v. Ziemssen Bd. II. 2. 376.

***) Bader berichtet 6 Fälle von Granular-Ophthalmie, die auf Einpulvern von Chinin in das Auge sehr günstig verliefen (53). Er ging bei dieser Medication von der Unterstellung aus, das Chinin könne hier als örtliches Antimiasmaticum wirken. — Samelson in Köln war so gütig, mir eine Krankengeschichte zu übergeben, wonach eine infectiöse Hypopyon-Keratitis — wenigstens scheint mir das von Leber entworfene Bild derselben auf den Fall ganz zu passen — unter Bepinselung der Cornea mit einer Lösung von 0,3 salzsaurem Chinin in 30,0 Wasser eine unerwartet günstige Wendung nahm. — G. Schmitz in Köln theilte mir brieflich mit, er habe bei acuter granulöser Conjunctivitis vom Chinin örtlich einen so guten Erfolg gesehen, wie von keinem andern der bisher gebräuchlichen Mittel. — Und endlich ermächtigt mich Sämisch zu der Notiz, dass ihm Ein-

Autoren, im Chinin ein **universelles** Antipyreticum kennen zu lernen, hat sich nicht erfüllt. Nicht anders ergeht es ihm darin, wie jeder sonstigen Kraft. Keine passt für alle Fälle.

Die beiden Heilungen von Leukämie, über welche **Mosler** berichtet (63 p. 247), sind nicht die Frucht meiner Untersuchungen, nur erhalten sie dadurch eine rationelle Unterlage. Dass von den kräftigsten und consequentesten Chiningaben in veralteten oder complicirten Fällen nichts erwartet werden kann, ist selbstverständlich.

---

pulvern sehr feinen Chinins bei mehrern Fällen von Croup der Bindehaut *(Conjunctivitis membranacea)* die besten Dienste leistete. — Weitere Beobachtungen werden den Wirkungskreis des Chinin auf diesem Gebiet zu bestimmen und sodann darzuthun haben, in welcher Eigenschaft es hier auftritt, ob wirklich als passendes Antimiasmaticum, ob als Antiphlogisticum oder nur als mechanisches Irritans.

Nachträglich erfahre ich, dass schon etwas ältere Beobachtungen vorliegen. **Nagel** sah „vorzügliche" Erfolge von Chinincollyrien (1 : 100—200) bei verschiedenen parenchymatösen und ulcerativen Formen der Keratitis; „bei Hornhauteiterung mehr als von irgend einem anderen bekannten Mittel." Bestätigt wurde das von **Gotti** in Italien und von **Prout** in Nordamerika. **Nagel** gebrauchte Einträufelungen von einigen Tropfen alle 5—10 Min., wenn der Prozess acut war; dabei gleichzeitig auch die übrigen Massnahmen (vgl. dessen Jahresbericht für Ophthalmologie, pro 1870. Tübingen 1872. S. 247; ferner **Sämisch** in seinem und **Graefe's** ophthalmiatrischen Sammelwerk 1874. Bd. 4. Capitel 3. S. 99). —

Die angeblich prompte **Heilung** infectiöser Harnröhrenkatarrhe durch örtliche Chinineinspritzungen (**Haberkorn**, Berl. klin. W. 1874. S. 419 und **Douglas Morton**, im Londoner Practitioner 1874. S. 348) will ich bis auf Weiteres hier nur buchen. Beide Aerzte gingen bei ihren Versuchen von der antizymotischen und antiphlogistischen Wirkung des Chinin aus.

Die richtige Dosirung beim Chinin ist in Deutschland bis in die neueste Zeit verfehlt worden. Man hatte früher sich eingeredet, chemisch verwandten Körpern, wie die officinellen Alkaloide sind, müsse naturgemäss auch ein ganz ähnlicher Grad der Giftigkeit zukommen. In der That sehen sich äussere Eigenschaften und empirische Formeln des Chinin und des Strychnin erschreckend einander ähnlich*), und doch, wie himmelweit verschieden ist ihr Einfluss auf den Organismus. Im ganzen Nervensystem existirt keine Stelle, welche bei gleicher Dosis von dem Chinin in auch nur annähernd ähnlicher Weise getroffen wird, wie gewisse Rückenmarkszellen vom Strychnin, oder die Zellen der grauen Hirnsubstanz vom Morphin. Das Chinin ist relativ nicht giftiger für unsern Organismus als etwa der Weingeist und die Kalisalze, diätetische Dinge, welche wir tagtäglich in grosser Menge aufnehmen. Ich habe die beobachteten Nachtheile starker Chiningaben aus der Literatur gesammelt (28). Bis jetzt ist kein tödtlich abgelaufener Fall constatirt. Immermann in Basel sah im Typhus „selbst bei Anwendung von 3,0 Gramm *pro dosi* niemals gefährliche Symptome von Collaps oder andere unerwünschte Zufälle.“ Jürgensen gibt bei hohem Fieber in der croupösen Pneumonie Kindern unter einem Jahr bis zu 1,0 Grm., Erwachsenen ganze 5,0 Grm. als Einzeldosis. Denjenigen, die solches bedenklich finden, ruft er zu, dass gegen Thatsachen nur Thoren streiten**).

Damit soll natürlich nicht gesagt sein, dass man nun gedanken- und sinnlos mit jenen grossen Gaben

---

*) Chinin = $C_{20}H_{24}N_2O_2$; Strychnin = $C_{21}H_{22}N_2O_2$.

**) Grundsätze für die Behandlung der croupösen Pneumonie. In Volkmann's Sammlung. 1873. Nr. 45.

hantieren dürfe. Auf den Herzmuskel ist Rücksicht zu nehmen. Bei hoher Schwäche desselben würde ich nur mässige Mengen benutzen und den Rest der therapeutischen Aufgabe mit Weingeist und Kampfer*) zu lösen suchen. Wie ich und meine Schüler anderwärts bewiesen, wirken beide Körper fiebermindernd, während sie gleichzeitig die Herzthätigkeit aufbessern. — Auch das Greisenalter verträgt starke Gaben Chinin weniger gut.

Wahl des Präparates und der Form sind in der Chinintherapie von oft wesentlichem Einfluss. Man hat gesagt, ich lege dem salzsauren Chinin an und für sich höhern Werth bei, als dem altgebräuchlichen schwefelsauren. Das ist unrichtig. Ich wies nur darauf hin, dass das Hydrochlorat**) 8 bis 9% Base mehr enthält als das Sulfat, also darum etwas wirksamer ist. Sonst hat es lediglich den Vortheil leichterer Löslichkeit und Resorbirbarkeit voraus, wenn Chinin, was so oft geschieht, in Pulverform mit Wasser gegeben wird. Ferner schimmelt das Sulfat besonders beim Zusatz einiger Tropfen freier Schwefelsäure sehr leicht, das Hydrochlorat viel weniger oder gar nicht, wenn es ganz rein***) und in neutraler oder schwach basischer Lösung dispensirt wird.

---

*) Dieser besonders in subcutaner Injection (1 : 9 Süssmandelöl), einigemal 2—3 Spritzen. Abscesse entstehen nicht darnach, ausser wenn, wie das so oft geschieht, die Nadel horizontal das Corium zerfleischt. Dann entstehen sie natürlich überall.

**) Die Bezeichnung Chininchlorid, welche auch ich in einer der frühern Publicationen einigemal anwandte, passt nicht, da sie in dem ganzen Molekül 1 At. H vernachlässigt.

***) D. h. von aller Schwefelsäure frei; das Hydrochlorat wird fabrikmässig durch Zersetzen des Sulfates mit $BaCl_2$ dargestellt.

M. G. Fleury in Paris hat in einem Artikel „De l'influence des sels de quinine sur le développement des moisissures." (Journal

Die wolkigen Ballen, welche sich in Chininsulfatmixturen, zumal bei dem ganz unpassenden Zusatz von Zucker, bilden und die von unsern Patienten decennienlang ungeachtet der Widerlichkeit verschluckt werden mussten, sind nichts als Conglomerate von Schimmelfäden. —

Wo es sich darum handelt, eine rasche Aufsaugung des Chinin zu wollen, da hat man alle tanninhaltigen Getränke, Thee u. s. w. zu vermeiden. Das gerbsaure Chinin gehört zu den schwerlöslichen Salzen und wirkt in Folge seines langsamen Eindringens in die Säfte etwa dreimal weniger stark als das Sulfat*).

In der Mehrzahl der Fälle schädigen Gaben von 0,5—1,0 salzsauren Chinins oder von schwefelsaurem in salzsaurer Lösung die Magenverdauung durchaus nicht. Starker Chininrausch, wozu einzelne Personen leicht gelangen, bringt fast regelmässig gastrisches Uebelbefinden mit sich, das aber auf einer directen Läsion des Magens nicht zu beruhen braucht, denn auch nach subcutaner Einspritzung kann es sich zeigen.

Zu subcutanen Zwecken empfiehlt sich an erster Stelle das von Kerner in die wissenschaftliche Therapie eingeführte *Chininum amorphum muriaticum*, d. i. salzsaures Chinoidin in chemisch reiner Form. Es löst sich ohne Rückstand in gleichen Theilen Wasser, geht bei mässigem Reiben der Stichstelle rasch in die Säfte über, wirkt wie das krystallinische Chinin, mit dem es in seiner Elementaranalyse nach Liebig ganz über-

de Pharmacie et de Chimie. 1874. XX. 271) ungefähr das Nämliche nachgewiesen, 6 Jahre nach meinen ausführlichen Untersuchungen hierüber, die aber nicht erwähnt sind.

*) Es sei hier hervorgehoben, dass Chininsalze in Salbenform eingerieben, selbst bei den günstigsten Bedingungen nicht resorbirt werden, wie das G. Primavera darthat. „Un nuovo esperimento

einstimmt*), und kostet nur ein Sechstel von diesem. Als Nachtheil ist von ihm das rasche Auftreten des Chininrausches zu bemerken. Die Schuld davon liegt an der schnellen Resorption. Unter Umständen mag dieselbe erwünscht sein. Wo sie es nicht ist, da gleicht man jenen Nachtheil durch kleinere oft wiederholte Gaben aus. Ferner erzeugt es bei einzelnen Patienten Abscesse. Hier hätte man sich also auf die interne Anwendung zu beschränken, oder wo diese unmöglich wäre, den gutartig verlaufenden Abscess als das geringere Uebel mit in den Kauf zu nehmen. Eine Reihe von zuverlässigen Untersuchungen über die erfreuliche Wirkung des Präparates liegt seit einigen Jahren vor. Die Klagen, welche dennoch immer wieder verlauten über die finanzielle Unmöglichkeit, das Chinin im Sinne eines allgemeinern Antipyreticums unter Anwendung höherer Gaben zu verwerthen, beruhen nur auf Nichtbeachtung des Gebotenen**).

Die Pharmakopöen brachten bisher nur eine Chinoidintinctur. Selbstverständlich leistet sie nicht weniger als ein trockenes Chinoidinsalz. Die Anwesenheit des Alkohols jedoch macht das Präparat für gewisse Fälle kaum handlich, für die Hautinjectionen ganz unbrauchbar. Auch ein trockenes citronensaures Chinoidin ist im Handel erschienen***). Ich besitze jedoch keine eigene Erfahrung über dasselbe.

---

sulle frizioni di solfato di chinina, con lo scopo di vedere se si assorbe dai bambini." (Il Morgagni (Neapel) 1869. p. 93.)

*) Ann. Chem. u. Pharm. Bd. 58. S. 353.

**) April d. J. beispielsweise waren die Fabrikpreise pro Pfd. folgende: Krystallinisches Sulfat 45 Thlr., das nämliche Hydrochlorat gegen 58 Thlr., das amorphe Hydrochlorat 6 Thlr.

***) J. Jobst, Ueber das Wesen und die Anwendung des citronensauren Chinoidins. Stuttgart 1871. — Ferner in Buchner's Reper-

Nicht vorsichtig genug kann der Arzt die Aechtheit der von ihm benutzten Chininpräparate überwachen. Die fortdauernd steigenden Preise sind für gewissenlose Händler zu verlockend, um von ihnen nicht auch auf diesem Wege gewinnen zu sollen. Das gänzlich unwirksame Salicin und besonders das billige Cinchonin sind wohl die am häufigsten vorkommenden Zusätze. Unabsichtlich, nur in Folge nachlässiger Fabrikation, mag letzteres dem Chinin häufig genug beigemengt bleiben. Seine Anwesenheit, wenn man von ihr unterrichtet ist, schadet deswegen nichts, weil Cinchonin ganz ähnlich, nur schwächer wirkt wie Chinin. Man braucht also wahrscheinlich die Dosis nur zu steigern, um den gleichen Erfolg zu sehen (19). Aber ein solches Präparat soll nicht als Chinin bezahlt werden und ist überhaupt schon des Princips wegen zu verwerfen. Die neue deutsche Pharmakopöe gibt einige Prüfungsmethoden an, die wegen ihrer Einfachheit auch von dem praktischen Arzt unschwer auszuführen sind.

Ausser dem Cinchonin kommen hier die andern Nebenalkaloide der Rinde mit in Betracht, weil ihre Salze ebenfalls sich kaum von denen des Chinin unterscheiden lassen, wenn man nicht gerade chemisch untersucht *). Baxter hat von ihnen das Chinidin und das Cinchonidin auf ihre elementaren biologischen Einwirkungen geprüft und gefunden, dass dieselben qualitativ mit denen des Chinin übereinstimmen (76). Auch mehrere ärztliche Berichte des nämlichen Inhaltes liegen vor. Somit gilt bei ihnen das bereits vom Cinchonin Gesagte.

torium für Pharmacie. Juli 1868. — Das Präparat wurde auch in der Charité zu Berlin geprüft und gemäss amtlichem Bericht d. d. April 1871 bei einfachen Wechselfiebern sehr brauchbar gefunden.

*) Näheres hierüber bei Kerner in Fresenius' Zeitschrift 1862: und in der deutschen Pharmakopöe pag. 65 und 67.

VI.

Surrogate. — Einiges rein Theoretische über Chinin. — Schluss.

Das Verhalten der Surrogate des Chinin in all' den biologischen Beziehungen, welche vorher besprochen wurden, musste als Indicator gelten für die Zulässigkeit der hieraus gefolgerten Theorie. Von Andern und von mir wurden einige hervorragende solcher Arzneikörper untersucht, und es stellte sich dabei eine vollständige Congruenz heraus.

Cinchonin, Bebirin oder Buxin, arsenige Säure, Pikrinsäure, Phenol, Eucalyptusöl, Weingeist, sie alle tragen, das eine mehr das andere weniger, den einzelnen hier wichtigen Bestandtheilen des Thierkörpers gegenüber die Einflüsse in sich, welche für das Chinin charakteristisch sind. Aber wie am kranken Organismus so auch in den einzelnen Reactionen stehen sie quantitativ unter dem Chinin, einestheils schon deshalb, weil sie verhältnissmässig rasch den Körper wieder verlassen wie das Bebirin, der Weingeist und das Eucalyptusöl, anderntheils weil sie wegen sonstiger specifischer Giftigkeit nur in sehr kleinen Gaben gereicht werden können, wie der Arsenik. Besonders das Cinchonin und das Bebirin (29), die Griesinger u. A. empfiehlt, lassen die pharmakologischen Reactionen des Chinin auf das Klarste erkennen, und auch vom Eucalyptusöl haben Siegen und Mees, von denen Jener unter meiner, Dieser unter Huizinga's Leitung

arbeitete, das dargethan (5 u. 79). Dass sämmtliche Ersatzmittel des Chinin am Krankenbette hinter ihm zurückbleiben, hat selbstredend nichts zu sagen gegen die hier gezogene Parallele. Im Gegentheil. Wir sehen, dass die Differenz dort ungefähr der Differenz hier entspricht, und darin liegt eine starke Stütze für den Vergleich. Im Uebrigen hat die Einführung des reinen amorphen Chinin alle diese nur wegen der Wohlfeilheit aufgesuchten Ersatzmittel, wie es scheint, überflüssig gemacht. Das Aufblühen der Chinapflanzungen im holländischen und britischen Ostindien wird das vervollständigen, ehe lange Zeit vergeht*). —

---

*) Die Chinarinden enthalten noch einen Körper, der im Lauf des letzten Decenniums therapeutisch empfohlen wurde; es ist das Chinovin, beziehentlich die daraus entstehende Chinovasäure (Ueber den therapeutischen Werth der Chinovasäure und ihrer Verbindungen. Von G. Kerner, Deutsche Klinik 1868. Nr. 9). — Das Chinovin ist ein amorpher Bitterstoff, der als Glykosid schon bei der Chininfabrication sich in einen Zucker und in Chinovasäure spaltet. Diese kann krystallinisch erlangt werden, ist sehr beständig, unlöslich in Wasser, von geringer Acididät, hat nach Hlasiwetz die Formel $C_{24}H_{38}O_4$. Auch in der Tormentillwurzel findet sie sich reichlich. Ihre Kalkverbindung *(Calcaria chinovica pura)* ist in 30 Theilen Wasser löslich und schmeckt intensiv bitter, bitterer als Chininsalze. Nach Versuchen an sich selbst gibt Kerner an, dass 15—20 Grm. tagüber ohne die geringsten unangenehmen Wirkungen genommen werden können. Ihr günstiger Einfluss auf den Darmkanal sei sichtlich und auffallend. Im holländischen Ostindien und in Oberitalien habe man selbst mit der schwerverdaulichen getrockneten Säure gute Erfolge bei Durchfällen und bei Dysenterien erzielt. Das Nämliche zeigte sich in Deutschland in allerlei Diarrhöen. Als Dosis des Kalksalzes werden vorgeschlagen 0,2—0,5 mehrmals tagüber. Die Anwesenheit des Kalkes macht das Mittel besonders geeignet bei allen chronischen Schwächezuständen der Ernährung.

Es scheint, dass die Anwendung dieses billigen Präparates mehr Aufmerksamkeit verdient. Ist es richtig, was viele Aerzte behaupten,

Ohne bis jetzt erkennbaren Werth zum Aufklären der Chininwirkung, aber wissenschaftlich interessant genug, hier nicht unerwähnt zu bleiben, sind einige fernere von mir beschriebene Eigenschaften des Chinin (26).

In mikroskopischen Präparaten hatte ich wahrgenommen, dass nach Zusatz von Chinin sehr bald die Brown'sche Molekularbewegung aufhört. Durch F. Schulze war früher gezeigt worden, dieses Aufhören beruhe auf dem Einfluss solcher Körper, die in der Chemie als sedimentirende bekannt sind. In diesem Sinne habe ich selbst meine erste Deutung rectificirt. Die Bewegung hört auf, weil die Partikel auf den Objectträger niedergesenkt werden, nicht umgekehrt. Die Prüfung des Chinin auf seine sedimentirende Kraft, zuerst durch Budde*), ergab ein ganz überraschendes Resultat. Andere neutrale Salze der Alkalien und ähnlich auch die der officinellen Pflanzenbasen lassen solche schwebende unlösliche Partikel fast unbehelligt. Erst spät tritt die Präcipitation ein. Das Chinin dagegen, sowohl in neutraler wie in basischer Form, gleichviel ob an die eine oder andere Säure gebunden, fällt die chemisch ganz indifferenten Körperchen, z. B.

dass in der Chinarinde nicht die Alkaloide und der Gerbstoff vorwiegend heilsam sind, wenn sie längere Zeit voran, z. B. bei beginnender Tuberculose, als Decoct oder Extract gegeben wird, so dürfte das wohl meist auf Rechnung der Chinovasäure kommen. Damit würde vor Allem die Anwendung des sinnlosen aber kostspieligen *Extr. Chinae frigide paratum* überflüssig werden, das höchstens die Hälfte des Cinchonin der Rinde, Chinin aber gar nicht enthält. Und auch das manchen armen Phthisiker u. s. w. finanziell sehr angreifende Extr. Chinae fuscae könnte dann wegfallen. Es enthält ebenfalls kein oder doch nur sehr wenig Chinin, wovon ich mich noch jüngst überzeugte, sondern Cinchonin, Gerbstoff und unzersetztes Chinovin.

*) Ber. d. Niederrhein. Ges. 1870. S. 108.

von fein geschlemmtem Thon, binnen wenigen Minuten, selbst noch in einer Verdünnung von 1 : 5000. Der Versuch frappirt durch die Kürze des Vorganges, besonders dann, wenn man einige Controlpräparate — reines Wasser und andere neutrale Salzlösungen — daneben hat. Mineralsäuren oder deren saure Salze thun dasselbe. Auch hier also tritt jene Congruenz in der Wirkung zwischen Chinin und freier Säure auf, die in den schon bekannten biologischen Daten so oft sich wiederfindet. Eine physikalische Erklärung des Vorganges ist bis jetzt unmöglich (26).

Die zweite noch zu erwähnende Eigenschaft unsres Alkaloids ist folgende:

Neutral reagirendes Chininsalz in nicht saurer Lösung gibt Säure ab; ein weniger säurehaltiges Salz krystallisirt aus, ein saures bleibt in Lösung. Und umgekehrt; theilt man eine durch Salz- oder Schwefelsäure mässig angesäuerte Quantität Wasser in zwei gleiche Theile, versetzt den einen mit einer genau neutralen Chininlösung, den andern mit ebensoviel Wasser, so gewahrt man bei jenem im Vergleich zur Controle deutliche Abnahme der sauren Reaction. Hier also bindet das Chinin noch weitere freie Säure, wie es im vorigen Fall sie von sich stiess.

Ferner, stellt man Chininlösungen einige Zeit in's Licht, so werden sie bekanntlich braun, unter partiellem Uebergang der gelösten Krystalle in die unkrystallisirbare Modification. Bringt man aber zu Anfang in diese Lösungen Eiweisswürfel, Leimstückchen oder Muskelfleisch, so tritt die Braunfärbung nicht oder doch viel schwächer ein, während die genannten Körper vor Fäulniss geschützt bleiben. Die Ursache dieses Schutzes ist uns bekannt, nicht aber, warum die molekulare Um-

setzung des Chinin am Licht durch die Gegenwart der Eiweisskörper verhindert oder herabgedrückt wird.

Von den neuern Arbeiten über Chinin redend, hätte ich hier zum Resumé solche noch anzureihen, die sich auf Resorption und Ausscheidung des Alkaloides beziehen*). Wir verdanken dieselben hauptsächlich den Forschungen Kerner's (45). Schritt für Schritt verfolgte er das Chinin im Thierkörper und flocht physiologisch-chemische Einzelheiten ein, welche auch für andere Gegenstände wichtige Bedeutung haben. In vorliegender Besprechung kann es sich jedoch nur um die Angriffspunkte des Chinin im Organismus und um verwandte Dinge handeln. Deshalb wurden diese und ähnliche Studien hier nur literarisch aufgeführt.

Was bis jetzt über das Zustandekommen der therapeutischen Wirkungen des Chinin vorliegt, ist wie man sieht kein fertiges Ganze. Ich wäre der Letzte, es als

*) O. Liebreich hatte mir gesagt (s. Tagebl. d. Naturforscherversammlung in Rostock, 1871, S. 143), bei so complexen Verbindungen wie das Chinin liessen sich Resultate auf dem von mir betretenen Wege nicht erreichen; man müsse vielmehr — so wie er es beim Chloral gethan — die chemischen Umsetzungsproducte der Arzneistoffe im Körper aufsuchen. Auch seien Experimente ausserhalb des Körpers mit einem Stoff wie Chinin für die Vorgänge innerhalb des Organismus nur wenig zu verwerthen. — Die letztere Ansicht Liebreichs hat sich mittlerweile sehr schön bestätigt, vorläufig jedoch nur am Chloral selbst, das im Reagensglas mit freiem Alkali allerdings Chloroform bildet, im Organismus aber nicht, sondern hier einfach als Chloral narkotisirend wirkt und als Chloral im Harn wiedererscheint. (Vgl. A. Tomaszewicz u. L. Hermann in Pflüger's Arch. Bd. 9. (1874) S. 35; ferner des Letztern Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. 1874. S. 270.)

solches anzuerkennen. Manche Lücke harret der Ausfüllung, und es bleibt mir das Behagen und die Hoffnung, an dieser Arbeit noch öfters mitzuhelfen. Vergleichen wir aber den Standpunkt unsres heutigen Wissens über die Pharmakodynamik des Chinin mit dem vor einem Decennium, so ergibt sich ein deutlicher Unterschied. Eine gute Anzahl von neuen Thatsachen, welche Bezug haben auf das Verhalten hervorragender Componenten des Thierkörpers zum Chinin wurde festgestellt, und ferner der Bann einseitiger oder unklarer Nerventheorien aufgehoben, worin fast ohne Widerspruch das therapeutische Verständniss des Chinin seit seiner ersten Darstellung (1820 durch Pelletier und Caventou) eingeengt war.

Der weitere Fortschritt unsres Erkennens auf diesem so wichtigen Gebiete wird weitere Ausschau mit sich bringen für manches andere Pharmakon. Ehe er aber in bestimmter Markirung möglich ist, müssen, so scheint es mir, zwei Dinge erst grössere Klarheit erfahren. Die Physiologie hätte uns darzuthun, in welchen Geweben hauptsächlich die Bildung der Stickstoffexcrete geschieht; die Pathologie, welches chemisch oder morphologisch die primären Gifte der acuten Infectionskrankheiten sind. Eine Antwort auf jene Frage werden vielleicht die so mannigfach im Organismus verbreiteten Systeme farbloser Zellen uns gewähren, wie das für die Milz schon zweifellos ist. — und die Bestimmung der pyrogonen Fermente hat im Lauf der letzten zwanzig Jahre Hinreichendes an Methoden und Ergebnissen geleistet, um auch hier allmählich ein relativ volles Verständniss erwarten zu lassen.

———

Anmerkungen.

Zu S. 34. — Erst nach Beendigung des Drucks wurde mir das Original des Berichtes in den Archives de Physiologie über meine kleine Schrift von 1868 zugänglich. Er steht in dem buchhändlerisch vergriffenen I. Band p. 747—750. Ich ersehe daraus, dass die erwähnte Incorrectheit wesentlich der Feder Bochefontaine's entflossen ist, als er jenen Bericht seinen Versuchen zu Grunde legte, nicht, wie ich glaubte, der des Referenten selbst. Im Gegentheil muss ich bei ihm (Dr. Ball) sachlich eine klare Auffassung meiner Experimente und persönlich ein anerkennendes Urtheil über das Ganze dankend hervorheben. Nur darin thut er mir Unrecht, dass er von mir den Rath ausgehen lässt *(à suivre les conseils de notre auteur)*, in 24 Stunden 12—15 Grm. Chinin zu geben. Man vergleiche damit S. 58 meiner Schrift.

Im 2. Theil seiner von mir S. 34 angezogenen Arbeit (Arch. d. Physiol. 1873, p. 724) benutzt Bochefontaine die Methode von Vulpian, Bakteriohämie beim Frosch durch Cyclamin hervorzubringen. Dr. v. Mosengeil hat Vulpian's Versuche eingehend wiederholt, konnte aber seine Schlüsse nicht bestätigen (v. Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie XV. 1873. 621). Ein Frosch, welcher langsam an Lähmung der Respiration, des Herzens und der Glieder zu Grunde geht, wird bakteriohämisch mit und ohne Cyclamin.

Zu S. 34. — Weitere Casuistik im Sinne von de Ranse sogar mit der Behauptung, das Chinin mache oft Uterinblutungen, bringt in der nämlichen Zeitschrift 1874 pag. 584 Dr. Sistach aus der malaria- und kinderreichen Stadt Bona in Algerien *(De l'action du sulfate de quinine sur l'avortement et les épistaxis utérines)*. — Es stimmt mit der verneinenden Auffassung ferner das Experiment von Wood. Von zwei Katzen, die nicht ganz am Ende der Schwangerschaft angelangt waren, erhielt subcutan die eine 20, die andere 10 Grains Chinin. Diese letztere zeigte keine Alterationen, die erstere war nach 4 Stunden todt; von Abortus keine Spur (Centralbl. 1874. 896 aus der Philad. med. Times 1874. No. 143).

Zu S. 18. — Die wichtige Thatsache, dass bereits vor dem Wechselfieberanfall die Production des Harnstoffs wächst, wurde meines Wissens zuerst von L. Traube festgestellt (Deutsche Klinik

1855. No. 46). — Für meine Theorie der Chininwirkung, wie sie z. B. auf S. 40 sich äussert, ist von Belang die Schlussfolge des nämlichen Autors aus seinen klinischen Beobachtungen, „dass die Substanzen, welche den Ileothyphus und das Wechselfieber erzeugen, etwas Gemeinsames in ihrer chemischen Zusammensetzung haben.“ (Gesammelte Beiträge. 1871. S. 280.)

Zu S. 53. — Bosse — unter der Leitung von Buchheim — bestätigte die Resultate Ranke's (Dorpater Dissertation 1862). Die Verminderung der Harnsäure betrug bei einem gesunden Mann nach Aufnahme von je 0,6 und 0,9 Chinin tagüber gegen 90 %. Dies das Mittel aus 13 freien und 7 Chinintagen.

Zu S. 59. — Gelegentlich der Pertussis-Erkrankungen in meiner Umgebung erprobte ich auch das Chloralhydrat. Seine beruhigende Wirkung des Abends zu 0,5 bei einem fünfjährigen Knaben und zu 0,1 bei einem 1 Jahr alten Mädchen war fast complet. Nur zeigte sie sich schwächer in der zweiten Nacht und kaum noch merklich in den darauf folgenden. — Die gerade in neuerer Zeit wieder viel gedruckten Empfehlungen von Morphin und Atropin, zweier Medicamente, die bei wiederholter Application während einer so lange dauernden Krankheit zwar vorübergehend lindern mögen, aber im Ganzen dem kindlichen Organismus sehr schlecht bekommen, sind wohl nur theoretisch gemacht.

Zu S. 73. — Ueber die Umsetzungstheorie Liebreich's und mich vergleiche man die Aeusserungen von Hrn. H. Köhler in seinem Handbuch 1875. S. 8. — Sie sind zwar recht schwach, aber unter den gegenwärtigen Umständen doch literarisch interessant.